

50

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	WO 9945900	A1	19990916	WO 1999-JP1161	19990310
	W: AU, CA, CN, JP, KR, US				
	RW: AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE				
	AU 9927471	A1	19990927	AU 1999-27471	19990310
FRAI	JP 1998-103280		19980311		
	WO 1999-JP1161		19990310		
AB	Skin normalizing agents comprise compds. with formula, CR1R2R3CR4R5NR6R7 (R1 = OH, substituted alkoxy, phosphoryloxy, aryl, etc; R2-R5 = H, substituted alkyl, aryl, carboxy, etc; R6, R7 = H, substituted alkyl, aryl, aralkyl, etc). The above active ingredients are exemplified by L-arginine and ethanolamine. These ingredients are available either				
as	synthetic products or natural matters. It is preferable to use materials contg. L-arginine and/or ethanolamine obtained from rice as natural substances. These agents are remarkably efficacious as preventives/remedies for atopic dermatitis and skin humectants.				
ST	arginine ethanolamine rice skin humectant; cream ethylamine deriv atopic dermatitis				
IT	Natural products, pharmaceutical RL: BUU (Biological use, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses) (aloe; topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)				
IT	Dermatitis (atopic, treatment of; topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)				
IT	Rice (<i>Oryza sativa</i>) (bran; topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)				
IT	Skin , disease (dry, treatment of; topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)				
IT	Drug delivery systems (emulsions, topical; topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)				
IT	Seaweed (exts.; topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)				
IT	Natural products, pharmaceutical RL: BUU (Biological use, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses) (licorice; topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants				
for	improving skin conditions)				
IT	Alcohols, biological studies RL: BUU (Biological use, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses) (long-chain; topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)				
IT	Drug delivery systems (ointments, creams; topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)				
IT	Skin , disease (photoaging, treatment of; topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)				
IT	Alcohols, biological studies RL: BUU (Biological use, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses) (polyhydric; topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)				
IT	Yeast (rice treatment with; topical compns. contg. ethylamine derivs. originated from rice for improving skin conditions)				
IT	Bran				

(rice; topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)

IT Drug delivery systems
(solns., topical; topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)

IT Cosmetics
(topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)

IT Collagens, biological studies
Elastins
Esters, biological studies
Hydrocarbons, biological studies
Lecithins
Mucopolysaccharides, biological studies
Phospholipids, biological studies
Placental hormones
Polysaccharides, biological studies
Proteins, general, biological studies
Sphingolipids
Vitamins
RL: BUU (Biological use, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)
(topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)

IT Phosphatidylethanolamines, biological studies
RL: BUU (Biological use, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)
(topical compns. contg. ethylamine derivs. for improving skin conditions)

IT Fermentation
Rice (Oryza sativa)
(topical compns. contg. ethylamine derivs. originated from rice for improving skin conditions)

IT Eczema
Pruritus
(treatment cf; topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)

IT 9001-62-1, Lipase 9001-92-7, Protease 9075-68-7, Starch debranching enzyme
RL: CAT (Catalyst use); USES (Uses)
(rice treatment with; topical compns. contg. ethylamine derivs. originated from rice for improving skin conditions)

IT 50-21-5, biological studies 50-70-4, Sorbitol, biological studies 56-81-5, 1,2,3-Propanetriol, biological studies 57-13-6, Urea, biological studies 57-88-5, Cholesterol, biological studies 62-49-7, Choline 77-92-9, biological studies 98-79-3 107-88-0, 1,3-Butylene glycol 585-88-6, Maltitol 9004-53-9, Dextrin 9004-61-9, Hyaluronic acid 9012-76-4, Chitosan 25265-71-8, Dipropylene glycol
RL: BUU (Biological use, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)
(topical compns. contg. ethylamine derivs. and humectants for improving skin conditions)

IT 51-41-2, Noradrenaline 64-04-0, Phenethylamine 74-79-3, L-Arginine, biological studies 77-86-1 96-20-8, 2-Amino-1-butanol 102-71-6, biological studies 104-63-2, 2-(Benzylamino)ethanol 107-15-3, 1,2-Ethanediamine, biological studies 107-35-7, Taurine 108-01-0

P 2

, 2-Dimethylaminoethanol 109-83-1, 2-(Methylamino)ethanol 109-85-3,
2-Methoxyethylamine 110-60-1, 1,4-Butanediamine 110-73-6,
2-Ethylaminoethanol 111-42-2, biological studies 122-98-5,
2-Anilinoethanol 141-43-5, Ethanolamine, biological studies 142-26-7,
N-(2-Hydroxyethyl)acetamide 149-87-1, DL-Pyroglutamic acid 156-87-6
1071-23-4, O-Phosphorylethanolamine
RL: BUU (Biological use, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL
(Biological study); USES (Uses)
(topical compns. contg. ethylamine derivs. for improving skin
conditions)

RE.CNT 15

RE

- (1) Beiersdorf Ag; DE 4341000 A1 CAPLUS
- (2) Beiersdorf Ag; EP 731686 A1
- (3) Beiersdorf Ag; WO 9515147 A1
- (4) Beiersdorf Ag; JP 09505822 A 1997
- (5) K K Club Kosumechitsukusu; JP 09255550 A 1997
- (6) Kanebo Ltd; JP 06189780 A 1994
- (7) Kanebo Ltd; JP 101410 A 1998
- (8) Kose Corp; JP 07233046 A 1995
- (9) Noevir Co Ltd; JP 09241156 A 1997
- (10) Shiseido Co Ltd; JP 995414 A 1997
- (11) Shiseido Co Ltd; JP 995415 A 1997
- (12) University Of Manitoba; US 5885982 A
- (13) University Of Manitoba; EP 632723 A1
- (14) University Of Manitoba; AU 9215448 A1
- (15) University Of Manitoba; WO 9318760 A1 1993 CAPLUS

L9 ANSWER 3 OF 24 CAPLUS COPYRIGHT 2000 ACS

AN 1999:175586 CAPLUS

DN 130:200763

TI Topical administration of catecholamines and related compounds to
subcutaneous muscle tissue using **percutaneous** penetration
enhancers

IN Perricone, Nicholas V.

PA USA

SO U.S., 8 pp., Cont.-in-part of U.S. 5,643,586.

CODEN: USXXAM

DT **Patent**

LA English

IC ICM A61K007-48

NCL 424401000

CC 62-4 (Essential Oils and Cosmetics)

FAN.CNT 7



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

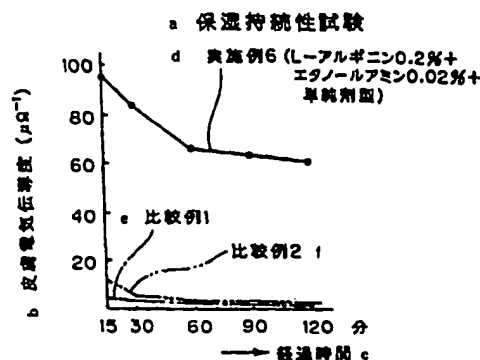
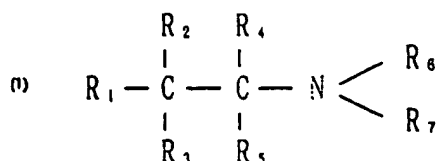
<p>(51) 国際特許分類6 A61K 7/48, 31/13, 31/135, 31/14, 31/145, 31/16, 31/40, 31/685</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/45900</p> <p>(43) 国際公開日 1999年9月16日(16.09.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01161</p> <p>(22) 国際出願日 1999年3月10日(10.03.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/103280 1998年3月11日(11.03.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 創研(KABUSHIKI KAISHA SOKEN)[JP/JP] 〒769-0200 香川県綾歌郡宇多津町2216-1 Kagawa, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 徳山 孝(TOKUYAMA, Takashi)[JP/JP] 徐 恵美(JO, Megumi)[JP/JP] 〒769-0200 香川県綾歌郡宇多津町2216-1 株式会社 創研内 Kagawa, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54) Title: SKIN NORMALIZING AGENTS

(54) 発明の名称 皮膚健全化剤

(57) Abstract

Skin normalizing agents containing compounds represented by general formula (1), wherein each symbol is as defined in the specification. The above active ingredients are exemplified by L-arginine and ethanolamine. These ingredients are available either as synthetic products or natural matters. It is preferable to use materials containing L-arginine and/or ethanolamine obtained from rice as natural substances. These agents are remarkably efficacious as preventives/remedies for atopic dermatitis and skin humectants.



a ... SUSTAINED HUMIDIFICATION TEST

b ... SKIN ELECTRICAL CONDUCTIVITY ($\mu\Omega^{-1}$)

c ... TIME (MIN)

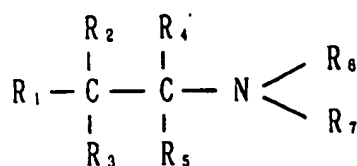
d ... EXAMPLE 6

(L-ARGININE 0.2% + ETHANOLAMINE 0.02% +
SIMPLE DOSAGE FORM)

e ... COMPARATIVE EXAMPLE 1

f ... COMPARATIVE EXAMPLE 2

本発明は、一般式



(式中の記号は本文参照)で表わされる化合物を含有してなる皮膚健全化剤に関する。本発明の有効成分の例として、L-アルギニン、エタノールアミンを挙げることができる。これらの有効成分は化学合成品として入手することができるし、又は、天然物として入手されるものであってもよい。天然物として、米から得られるL-アルギニン及び／又はエタノールアミン含有物が好ましい。本発明に係る皮膚健全化剤は、アトピー性皮膚炎予防・治療剤、皮膚保湿剤として顕著な効果を奏する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GN	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GM	ギニア	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ		共和国	TR	トルコ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	VN	ヴィエトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国	RU	ロシア		

- 1 -

明 細 書

皮膚健全化剤

技術分野

本発明は、化粧品、医薬部外品、医薬品等幅広い分野で使用可能な皮膚健全化剤に関する。

背景技術

人間の皮膚や毛髪は、加齢（老化）のみならず、近年、外からは、紫外線、乾燥、冷暖房、空気汚染、その他刺激物質、微生物、内からは、食物、水、またこれらを通じての、農薬、添加物による汚染や、睡眠、疲れ、ストレス等、常に危険にさらされている。

これらの結果として、不健康な皮膚の人、あるいは、一見健康な皮膚でも、機能的、構造的に不健康な状態である人が多く、若く本来健康な皮膚であるべき年齢の人でも、化粧が欠かせないものになってきている。しかし、現在化粧品に使用されている一般保湿剤及び油分は、皮膚表面にとどまり、それぞれ水分カバー、オイルカバーの機能でしかなく、皮膚そのものには作用しないことが知られている。

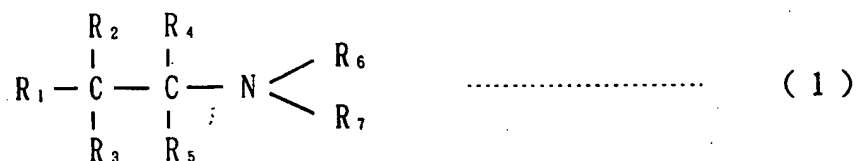
一方、治療については、皮膚の乾燥に起因する症状、疾病に関してはワセリンなどの油分が古くから用いられているが、これも皮膚表面に乗っかっているだけであり、自然治癒を待つしかない。また、一般の薬剤の効果は、その症状のみに対処するだけであって皮膚そのものを健康にするわけではないので、現在のような環境では、使用中止後、同じ原因に直面すれば、再び発症することが多い。また、薬剤では、副作用を伴う危険性は常にある。

- 2 -

発明の開示

現在皮膚科領域においては人体の外界からのバリアー機構は、表皮角質層であることが、世界的に定説となっている。そこで、我々は人間本来の健康な皮膚を取り戻すことが美しさの基本であり、かつ皮膚のあらゆる疾病から身体を守る基本対策であると考えた。それにはまず角質層を健全化し、表皮全体を健全化し、さらには真皮をも含む皮膚組織全体を健全化することを目的とする。

前記の目的を達成するため、請求の範囲 1 の発明は、次式の一般式 (1)



(式中、 R_1 は、水酸基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、ホスホリルオキシ基、アリール基、アミノ基、スルホン酸基、ホスファチジルオキシ基、水酸基若しくはアミノ基で置換された低級アルキル基、又は、グアニジノ基で置換された低級アルキル基、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は、各々独立して、水素原子、水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、又は、水酸基で置換されていてもよいアリール基、カルボキシ基、又は、 R_4 と R_5 が一緒になって隣接する炭素原子と共にカルボニル基を形成する基、

R_6 、 R_7 は、各々独立して、水素原子、水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基、アリール基、アラルキル基、又は、 R_6 は R_2 と一緒に隣接する原子と共に 5 員環を形成する置換基を有してもよいアルキレン基を示す。式中の窒素原子は低級アルキル基で四級化されていてもよい。)

で表わされる化合物の 1 種又は 2 種以上を含有してなる皮膚健全

- 3 -

化剤を提供する。

本発明における低級アルキル基とは、炭素数 1 ～ 10、好ましくは、1 ～ 5 の直鎖又は分枝のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基などがある。低級アルコキシ基としては、前記した低級アルキル基から誘導されるものであり、例えば、メトキシ基、エトキシ基などである。アリール基としては、炭素数 6 ～ 18、好ましくは 6 ～ 10 のものであり、例えば、フェニル基、 α -ナフチル基などである。アラルキル基としては、前記した低級アルキル基に前記したアリール基が置換したものであり、例えば、ベンジル基、フェニチル基などである。

また、これらの基は置換基で置換されていてもよいし、好ましい置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシ基などが挙げられる。

請求の範囲 2 の発明は、一般式 (1) で表わされる化合物が L-アルギニンである皮膚健全化剤を提供する。

請求の範囲 3 の発明は、一般式 (1) で表わされる化合物がエタノールアミンである皮膚健全化剤を提供する。

請求の範囲 4 の発明は、一般式 (1) で表わされる化合物が 2-メトキシエチルアミン、O-ホスホリルエタノールアミン、2-エチルアミノエタノール、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、コリン、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール、ノルアドレナリン、フェネチルアミン、エチレンジアミン、タウリン、ホスファチジルエタノールアミン、N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド、2-(メチルアミノ)エタノール、2-アニリノエタノール、2-(ベンジルアミノ)エタノール、3-アミノ-1-プロパノール、2-アミノ-1-ブタノール、プトレッシン、DL-ピログルタミン

- 4 -

酸、及びトリエタノールアミンからなる群から選ばれる化合物である皮膚健全化剤を提供する。

図面の簡単な説明

第 1 図は、ダメージを受けた線維芽細胞のコラーゲン産生回復試験を本発明の実施例について行った結果を示す。

第 2 図は、本発明の実施例の保湿持続性試験の結果を示す。

第 3 図は、本発明の実施例の保湿持続性試験の結果を示す。

第 4 図は、水分保持能試験を本発明の実施例について行った結果を示す。

第 5 図は、水分保持能試験を本発明の実施例について行った結果を示す。

第 6 図は、本発明の実施例による 2 時間の保湿持続性試験の結果を示す。

第 7 図は、本発明の実施例による 2 時間の保湿持続性試験の結果を示す。

第 8 図は、本発明の実施例による荒れ肌回復試験の結果を示す。

第 9 図は、本発明の実施例を乾燥性湿疹、乾皮症、顔面乾燥性湿疹患者に使用した全般改善度（有用性）を示す。

第 10 図は、本発明の実施例によるかゆみ、硬化、角化の改善度を示す。

第 11 図は、本発明の実施例による鱗屑、亀裂化の改善度を示す。

第 12 図は、本発明の実施例による紅斑、乾燥、紋理の改善度を示す。

第 13 図は、本発明の実施例を皮脂欠乏症、乾皮症、顔面乾燥性湿疹、進行性手掌角皮症患者に使用した全般改善度（有用性）

を示す。

第 1 4 図は、本発明の実施例によるかゆみ、硬化、角化の改善度を示す。

第 1 5 図は、本発明の実施例による鱗屑、亀裂の改善度を示す。

第 1 6 図は、本発明の実施例による紅斑、乾燥、紋理の改善度を示す。

第 1 7 図は、本発明の実施例による血管拡張の重症度スコアの変化を示す。

第 1 8 図は、本発明の実施例による細胞浸潤の重症度スコアの変化を示す。

第 1 9 図は、本発明の実施例による角質増生の重症度スコアの変化を示す。

第 2 0 図は、本発明の実施例による錯角化の重症度スコアの変化を示す。

第 2 1 図ないし第 3 1 図は、本発明の実施例により、アトピー皮膚を対象として行った保湿持続性試験の結果を示す。

第 3 2 図ないし第 3 4 図は、本発明の実施例により、アトピー皮膚を対象として行った水分保持能試験の結果を示す。

第 3 5 図ないし第 3 7 図は、本発明の実施例により、アトピー皮膚を対象として行った経表皮水分蒸発量の試験結果を示す。

第 3 8 図は、本発明の実施例によるアレルギー反応抑制試験の結果を示す。

第 3 9 図ないし第 5 0 図は、本発明の実施例により、アトピー皮膚を対象として行った重症度スコアの変化を示す。

発明を実施するための最良の形態

試験例 1

- 6 -

ダメージを受けた線維芽細胞のコラーゲン産生能回復試験を行った。

線維芽細胞は皮膚表皮の内側にある真皮を構成する細胞である。線維芽細胞から産生されるコラーゲンは真皮の重量の約70%以上を占め、皮膚にハリや弾力性、柔軟性をもたらす。また傷を受けた際等においては皮膚の再生機能の役割を果たす。加齢皮膚においてはコラーゲンが著明に減少しており、このため、皮膚のハリ、弾力性が失われ、創傷治癒は遅れることが知られている。また、加齢皮膚ではなくとも、日常的に紫外線や放射線、活性酸素の発生といった様々な原因によりコラーゲン産生能が低下しているのが現状である。

試料：

実施例 1

L-アルギニン（ナカライテスク株式会社製）の1%水溶液

実施例 2

エタノールアミン（ナカライテスク株式会社製）の1%水溶液

実施例 3

米1kgを粉砕機により粉砕した後、250gの水を散水しながらよく混合し、30分間放置した。その後この米を60分間蒸煮し、これに水2000mLを添加した。さらに α -アミラーゼ、 β -アミラーゼを各7.5gずつ添加した後、55℃で10時間放置した。その後、徐々に温度を上げて行き5分間煮沸した後、50℃まで冷却し、クエン酸30gと酸性プロテアーゼ8g及び酸性カルボキシペプチダーゼ8gを加え24時間反応させた。反応終了後20℃まで冷却し、麴米 (*Aspergillus oryzae*) 200g及

- 7 -

び予め培養しておいた *Saccharomyces cerevisiae* 培養液を加え、
20～25℃で20日間発酵を行った。

発酵終了後圧搾ろ過し、ろ過液2700 mLを得た。次いで活性炭500 mLをカラムにつめ、ろ過液を通液した。そしてこの流出液を回収し、1934 mg/L の L-アルギニンと162 mg/L のエタノールアミンを含有する生成物2700 mLを得た。（L-アルギニンの濃度は約0.2%、エタノールアミンの濃度は約0.02%である。）

実施例1と実施例2を混合したもの

実施例3に実施例1と実施例2を混合したもの

試験方法：

試験には、正常ヒト皮膚線維芽細胞（理化学研究所・細胞開発銀行NBIRGB）継代数6～8の細胞を用いた。

細胞のコラーゲン産生能を低下させるため、培養液中に最終濃度 hypoxanthine 50 μ M、xanthine oxidase 34.5 mU/dish になるように添加して、活性酸素を発生させた。

定常期のコンフルエントな状態のコラーゲン産生能の測定は、Webster らの方法に従い、生成されたコラーゲンへの ^3H proline の取り込みを指標として行った。なお試料は、最終濃度3.3%（1%水溶液は、1%を100%として）になるよう細胞に共存させて5% CO_2 、37℃で24時間培養した後、細胞内のコラーゲンに取り込まれた ^3H 活性を測定した。

参考：コラーゲン産生能測定の方法

- 8 -

プロリンは、コラーゲンの構成アミノ酸の主要成分であることから、 ^3H -プロリン含有培地で線維芽細胞を培養し、細胞内のコラーゲンに取り込まれた ^3H 活性を測定する方法である。単位 d.p.m. は、1 分間あたり何ダルトンの放射能を放出したかを表す。

試験結果：

コラーゲン産生能回復試験の結果は第 1 図のとおりであり、L-アルギニン及びエタノールアミンは活性酸素でダメージを受けた線維芽細胞のコラーゲン産生能を顕著に改善していることが判る。実施例 3 の生成物の中に L-アルギニンとエタノールアミンが含有されているが、その量が少ないので実施例 1 とほぼ同等であった。実施例 3 の生成物にさらに L-アルギニン 1 % とエタノールアミン 1 % を添加するとほぼ完全に回復した。

即ち、L-アルギニン又はエタノールアミン単独でも顕著な回復が見られるが、L-アルギニン及びエタノールアミンの両物質が存在し、その量が多くなれば、ダメージを受けた線維細胞のコラーゲン産生能をもとの正常なレベルまでほぼ完全に回復させることができる。

試験例 2

保湿持続性試験を行なった。

保湿とは塗布 15 分後の皮膚水分量（皮膚電気伝導度）のピークであり、保湿持続性とは塗布 30 分から 120 分までの皮膚水分量（皮膚電気伝導度）が示す曲線の積分値である。

試料：

実施例 4（L-アルギニン 1 % 単純剤型）

L-アルギニン（ナカライテスク株式会社製）	1.00 g
95 % エタノール	2.00 mL

- 9 -

パラベン	0.18 g
精製大豆レシチン	0.05 g
精製水を加えて全量を100.00 gとする。	

実施例 5 (エタノールアミン 1 % 単剤型)

エタノールアミン (ナカライテスク株式会社製)	1.00 g
95 % エタノール	2.00 mL
パラベン	0.18 g
精製大豆レシチン	0.05 g
精製水を加えて全量を100.00 gとする。	

実施例 6 (L-アルギニン 0.2 % + エタノールアミン 0.02 % + 単剤型)

実施例 3	90.00 mL
95 % エタノール	2.00 mL
パラベン	0.18 g
精製大豆レシチン	0.05 g
精製水を加えて全量を100.00 gとする。	

比較例 1 (単剤型)

95 % エタノール	2.00 mL
パラベン	0.18 g
精製大豆レシチン	0.05 g
精製水を加えて全量を100.00 gとする。	

比較例 2 (ヒアルロン酸 + 単剤型)

ヒアルロン酸ナトリウム (2)	1.00 g
-----------------	--------

- 10 -

95%エタノール	2.00 mL
パラベン	0.18 g
精製大豆レシチン	0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

パネラー：健常人 5名

試験方法：パネラーの前腕内側部位（4 × 4 cm²）に各試料を塗布し、塗布15分後、30分後、60分後、90分後、120分後の表皮角質水分含量を測定した。

角質には、水分のほかに、塩類、アミノ酸をはじめとする電解質が含まれている。このため純水内を電流は流れないが、皮膚においては角質に含まれる電解質のため、水分があればその量に応じて電流が流れる。実際には、インピーダンスを構成する抵抗の逆数である電気伝導度を測定する。

測定方法：

- (1) 被験部位を石鹼で洗浄する。
- (2) 温度20℃、湿度50%の恒温恒湿室で被験部位を露出し、測定60分前から安静にし肌の状態を一定にならす。
- (3) 被験部位の角質水分含有量を測定し、塗布前の値とする。
- (4) 被験部位に試料を0.03 mLずつ均一に4回塗布した後、ガーゼで軽く拭き取る。
- (5) その後、15、30、60、90、120分後に被験部位及び、コントロールとして、無塗布部位の角質水分含有量を測定する。

各時間ごとの角質水分含有量から塗布前の値、無塗布部位の値を引いた数値を皮膚水分量とする。

試験装置：

- 1 1 -

SKICON-200〔IBS株式会社製の皮表角質水分量測定装置（3.5MHz高周波伝導度測定装置）〕

試験結果：

保湿持続性試験の結果は第2図及び第3図のとおりである。

実施例4、実施例5、実施例6は、塗布15分後にもピークが上昇し、保湿効果が顕著であるが、30分以降も2時間にわたり保湿が持続する。保湿持続性はL-アルギニン単独、エタノールアミン単独でも認められるが、両物質が存在すると、単独のときよりも低い濃度でも保湿持続性が高まる。

他方、比較例1及び比較例2の場合には、15分後にピークが認められるが、30分後にはもとに戻り、保湿持続性は全くみられない。

試験例3

皮膚の健康状態を表す水分保持能試験を行った。

試料：

実施例4（L-アルギニン＋単純剤型）

実施例5（エタノールアミン＋単純剤型）

実施例6（L-アルギニン＋エタノールアミン＋単純剤型）

実施例7（L-アルギニン＋エタノールアミン＋ボディーソープ型）

実施例3	20.00 mL
ラウリン酸	2.50 g
ミスチリン酸	7.50 g
パルミチン酸	2.50 g

- 1 2 -

オレイン酸	2.50 g
라우ロイルジエタノールアミド	5.00 g
グリセリン	20.00 g
パラベン	0.20 g
カセイカリ	3.60 g
エデト酸塩	0.20 g
香料	適量
精製水を加えて全量を100.00 gとする。	

比較例 1 (単純剤型)

比較例 3

ラウリン酸	2.50 g
ミスチリン酸	7.50 g
パルミチン酸	2.50 g
オレイン酸	2.50 g
라우로イルジエタノールアミド	5.00 g
グリセリン	20.00 g
パラベン	0.20 g
カセイカリ	3.60 g
エデト酸塩	0.20 g
香料	適量

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

被験者：健常人 4名

測定方法：

- (1) 被験部位を石鹼で洗浄する。
- (2) 温度20℃、湿度50%の恒温恒湿室で被験部位を露出し、

- 1 3 -

測定 60 分前から安静にし肌の状態を一定にならす。

- (3) 被験部位の角質水分含有量を測定する。
- (4) 被験部位に蒸留水を 0.03 mL のせ、10 秒後にガーゼで拭き取り、直後、30、60、90、120 秒後に、被験部位の角質水分含有量を測定する。
- (5) 試験部位に試料を 0.03 mL ずつ 3 回塗布し、15 分間放置する。
- (6) 被験部位を充分洗浄する。
- (7) 120 分後に (4) と同様の操作を行い 120 秒後の角質水分含有量を測定する。

水分保持能の求め方は次のとおりである。

$$\text{水分保持能 (\%)} = \left[\frac{\text{水負荷 30} \sim 120 \text{ 秒後の角質水分含有量}}{\text{水負荷直後の角質水分含有量}} \right] \times 100$$

なお、水分保持能 (比率) は、洗浄前の水分保持能 (%) を 1 とし、その比率で表した。

試験装置：試験例 2 と同じ

試験結果：

水分保持能試験の結果は第 4 図及び第 5 図のとおりである。

比較例 1 は皮膚の健康状態を表す水分保持能の増大は全く認められなかったが、実施例 4、実施例 5、実施例 6 の塗布 2 時間後の水分保持能は、塗布前の水分保持能よりも顕著に上昇した。塗布前の水分保持能を 1 とすると、実施例 4 及び実施例 5 では 2 倍近くになるが、実施例 6 では 3 倍近くまで上昇する。

比較例 3 で洗浄した場合、水分保持能は洗浄前よりも低下するが、実施例 7 で洗浄すると洗浄前よりも水分保持能が増大する。

試験例 4

- 1 4 -

かさかさ肌を対象とした保湿持続性試験を行った。

試料：

実施例 4 (L-アルギニン+単純剤型)

実施例 5 (エタノールアミン+単純剤型)

実施例 6 (L-アルギニン+エタノールアミン+単純剤型)

比較例 1

比較例 2

パネラー：かさかさ肌の人 6 名

試験方法：

パネラーの前腕内側部位 (4 × 4 cm²) に各試料を塗布し、塗布 15 分後、30 分後、60 分後、120 分後の表皮角質水分含量を測定した。

測定方法：試験例 2 の測定方法と同じ。

皮膚水分量の求め方：試験例 2 と同じ。

試験装置：試験例 2 と同じ。

試験結果：

第 6 図及び第 7 図に示すとおり、実施例 4、実施例 5、実施例 6 は塗布 15 分後にもピークが上昇し保湿効果が顕著であるが、30 分以降も 2 時間にわたって保湿が持続する。この保湿持続性は実施例 4 及び実施例 5 においても認められるが、L-アルギニンとエタノールアミンを含有している実施例 6 は保湿持続性が一層高い。

比較例 2 は 15 分後にピークが認められ、保湿効果はあるもの

- 1 5 -

の、30分後には元に戻り、かさかさ肌に対する保湿持続性は全くみられない。

試験例 5

傷んだ状態の皮膚（外的内的刺激を受けやすい皮膚）に対する効果を見るために、人工的に荒れ肌を作製し、回復試験を行った。

試料：

実施例 6（L-アルギニン+エタノールアミン+単剤型）

実施例 8（L-アルギニン+エタノールアミン+クリーム剤型）

実施例 3	4 0.0 0 mL
1, 3-ブチレングリコール	6.0 0 g
濃グリセリン	6.0 0 g
メチルポリシロキサン	6.0 0 g
ステアリン酸	3.0 0 g
セタノール	3.0 0 g
2-エチルヘキサン酸セチル	6.0 0 g
スクワラン	6.0 0 g
シヨ糖脂肪酸エステル	3.0 0 g
天然ビタミンE	0.3 0 g
カゼインナトリウム	1.5 0 g
エデト酸二ナトリウム	0.0 3 g
パラベン	0.3 0 g

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

比較例 1

比較例 2

- 1 6 -

比較例 4 (クリーム剤型)

1, 3-ブチレングリコール	6.00 g
濃グリセリン	6.00 g
メチルポリシロキサン	6.00 g
ステアリン酸	3.00 g
セタノール	3.00 g
2-エチルヘキサン酸セチル	6.00 g
スクワラン	6.00 g
シヨ糖脂肪酸エステル	3.00 g
天然ビタミンE	0.30 g
カゼインナトリウム	1.50 g
エデト酸二ナトリウム	0.03 g
パラベン	0.30 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

パネラー：健常人 4名

試験方法：健常部位に5% SDSを30分皮膚処理し、荒れ肌を作成した後、各試料を1日2回塗布し、塗布前、塗布1日後～塗布2週間後までの即時水分保持能を試験例3と同様の方法で測定した。

荒れ肌作製方法：被験部位にガラス筒を置き、テープで固定する。次に、ガラス筒に5% SDS（ソディウムラウリルサルフェート）を10 mL注ぎ、時々かき混ぜながら30分間荒れ肌処理を行う。最後に、SDSを吸い取り、ガラス筒を外す。

試験装置：試験例2と同じ。

試験結果：

- 17 -

荒れ肌回復試験の結果（第8図）、単純剤型や、一般的な保湿剤であるヒアルロン酸、及びL-アルギニン及びエタノールアミンを含有しない一般的なクリーム剤型では、皮膚の自然回復しか見られず、荒れ肌の改善効果は認められなかった。一方、実施例6及び実施例8は塗布開始から3日後、5日後、7日後でコントロール群よりも有意に水分保持能が高まり、また、5日以降は、未処理部（健常部）よりも水分保持能が高くなった。

このように、実施例6及び実施例8は傷んだ皮膚を速やかに回復させ、さらに未処理部よりもより健全な皮膚に改善することが判明した。

本発明は傷んだ皮膚を短時間で速やかに回復させ、さらに、もとよりも健全な皮膚の状態にし、個人のもっている最も健全な肌に改善する効果を有することが証明された。このことから、荒れ肌そのものに作用し、健全化させ、荒れ肌に起因する皮膚疾患が予防できることおよび、荒れ肌治療効果を持つことが証明された。

試験例6

皮膚健全化による皮膚疾患治療効果を見るため、乾燥性湿疹、乾皮症、顔面乾燥性湿疹患者を対象として臨床試験を行い、その効果をかゆみ、硬化、角化、鱗屑、亀裂、紅斑、乾燥、纹理の重症度スコア、各疾患に対する全般改善度（有用性）で評価した。

試料：

実施例9（L-アルギニン＋乳液剤型）

L-アルギニン（ナカライテスク株式会社製）	0.10g
1, 3-ブチレングリコール	10.00g
濃グリセリン	1.00g
ステアリン酸	0.50g
ミリスチン酸	0.50g

- 1 8 -

サラシミツロウ	0. 5 0 g
トリ 2 - エチルヘキサン酸グリセリン	4. 8 0 g
ミリスチン酸オクチルドデシル	2. 0 0 g
スクワラン	1. 0 0 g
ショ糖脂肪酸エステル	0. 6 0 g
キサンタンガム	0. 1 0 g
天然ビタミンE	0. 1 0 g
カゼインナトリウム	0. 3 0 g
クエン酸	適量
エデト酸二ナトリウム	0. 0 2 g
パラベン	0. 2 0 g

軟水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

パネラー：乾燥性湿疹患者 3 名
 乾皮症患者 2 名
 顔面乾燥性湿疹患者 2 名

被験部位：

評価に適する疾状を有する部位で、左右もしくは上下で比較できる部位。（無塗布との比較）

外用方法：1 日 2 回（朝・夕）単純塗布

外用期間：3 週間

評価項目：

評価項目は、

- ① かゆみ
- ② 硬化・角化
- ③ 鱗屑
- ④ 亀裂
- ⑤ 紅斑

- 1 9 -

⑥ 乾燥

⑦ 紋理

とした。

評価方法：

評価項目について、視診により、以下の４段階の重症度スコアで評価した。

- ３ 症状が高度の状態
- ２ 症状が中等度の状態
- １ 症状が軽度の状態
- ０ 症状がないかあるいは消失

また、全般改善度（有用性）として

極めて有用

有用

やや有用

有用なし

の４段階で評価した。

試験結果：

全般改善度（有用性）は第９図のとおりである。実施例９を乾燥性湿疹、乾皮症、顔面乾燥性湿疹患者に使用したところ、全般改善度は１００％を示し、高い有用性が得られ、これらの疾病に極めて有用であると認められた。

第１０図はかゆみ、硬化、角化重症度スコアの推移を示し、第１１図は鱗屑、亀裂の重症度スコアの推移を示し、第１２図は紅斑、乾燥、紋理の重症度スコアの推移を示す。効果の発現はいずれも速やかで、全ての症状とも１週間使用後に大幅に軽減し、その後も順調に改善効果が見られ、３週間後にはほとんどの症状が軽減、消失した。なお、使用中副作用は全く認められず、使用中

- 20 -

止後は再発する例もなく、完全に治癒された。

このように、本発明は、皮膚健全化を通じて、かゆみ、硬化、角化、鱗屑、亀裂、紅斑、乾燥、紋理等にみられる皮膚疾患の症状を改善することができる。

試験例 7

皮膚健全化による皮膚疾患治療効果を見るため、皮脂欠乏症、乾皮症、顔面乾燥性湿疹、進行性手掌角皮症患者を対象として臨床試験を行い、その効果をかゆみ、硬化、角化、鱗屑、亀裂、紅斑、乾燥、紋理の重症度スコア、及び各疾患に対する全般改善度（有用性）で評価した。

試料：

実施例 10（L-アルギニン+エタノールアミン+乳液剤型）

実施例 3	3 5. 0 0 mL
1, 3-ブチレングリコール	1 0. 0 0 g
濃グリセリン	1. 0 0 g
ステアリン酸	0. 5 0 g
ミリスチン酸	0. 5 0 g
サラシミツロウ	0. 5 0 g
トリ 2-エチルヘキサン酸グリセリン	4. 8 0 g
ミリスチン酸オクチルドデシル	2. 0 0 g
スクワラン	1. 0 0 g
シヨ糖脂肪酸エステル	0. 6 0 g
キサンタンガム	0. 1 0 g
天然ビタミン E	0. 1 0 g
カゼインナトリウム	0. 3 0 g
クエン酸	適量
エデト酸二ナトリウム	0. 0 2 g

- 2 1 -

パラベン

0.20 g

軟水を加えて全量を100.00 gとする。

パネラー：皮脂欠乏症患者	6名
乾皮症患者	4名
顔面乾燥性湿疹患者	4名
進行性手掌角皮症患者	5名

被験部位：

評価に適する症状を有する部位で、左右もしくは上下で比較できる部位。（無塗布との比較）

外用方法：1日1回（朝・夕）単純塗布

外用期間：3週間

評価項目：

評価項目は、

- ① かゆみ
- ② 硬化・角化
- ③ 鱗屑
- ④ 亀裂
- ⑤ 紅斑
- ⑥ 乾燥
- ⑦ 紋理

とした。

評価方法：

評価項目について、視診により、以下の4段階の重症度スコアで評価した。

- 3 症状が高度の状態
- 2 症状が中等度の状態
- 1 症状が軽度の状態

- 2 2 -

0 症状がないかあるいは消失

また、全般改善度（有用性）として

極めて有用

有用

やや有用

有用なし

の 4 段階で評価した。

試験結果：

全般改善度（有用性）は第 1 3 図に示すとおりである。

実施例 1 0 を皮脂欠乏症、乾皮症、顔面乾燥性湿疹、進行性手掌角皮症患者に使用したところ、全般改善度は 9 4. 7 4 % を示し、高い有用性が得られ、これらの疾病に極めて有用であると認められた。

第 1 4 図はかゆみ、硬化、角化重症度スコアの推移を示し、第 1 5 図は鱗屑、亀裂の重症度スコアの推移を示し、第 1 6 図は紅斑、乾燥、紋理の重症度スコアの推移を示す。効果の発現はいずれも速やかで、全ての症状とも 1 週間使用後に大幅に軽減し、その後も順調に改善効果が見られ、3 週間後にはほとんどの症状が軽減、消失した。なお、使用中副作用は全く認められず、使用中後は再発する例もなく、完全に治癒された。

このように、本発明は、皮膚健全化を通じて、かゆみ、硬化、角化、鱗屑、亀裂、紅斑、乾燥、紋理等にみられる皮膚疾患の症状を改善することができる。

試験例 8

炎症、光炎症に対する予防治療効果を見るために、モルモットを用い、起炎の一要因である紫外線を照射し、表皮組織、真皮組織の炎症性変化の程度を組織学的に検討した。

- 2 3 -

試料：

実施例 6 (L-アルギニン+エタノールアミン+単純剤型)

比較例 1 (単純剤型)

実験動物：モルモット 5 匹

被験部位：

除毛したモルモット背部 (単純剤型との比較)

試験方法：

紫外線照射 3 日前に、実験動物の背部を、毛刈り、除毛クリームにて、剃毛する。

被験部位に紫外線を照射し、照射直後から試料塗布を開始する。

紫外線照射による炎症を、組織学的に評価するため、照射後 7 日、14 日目に 6 mm ディスポーザブルパンチにて生検を行い、中性ホルマリン 10 % 液に浸せきし固定した後、組織切片を作成した。

塗布方法：照射後 1 日 2 回 (朝・夕) 単純塗布

塗布期間：2 週間

評価方法：

組織切片を観察し、表皮組織の炎症性変化として角質増生、錯角化、真皮組織の炎症性変化として、細胞浸潤、血管拡張を以下に記載する 5 段階の重症度 (炎症強度) スコアで評価した。

重症度スコア

- 4 症状が高度の状態
- 3 症状が中等度の状態
- 2 症状が軽度の状態
- 1 症状が軽微の状態
- 0 症状がないかあるいは消失

試験結果：

- 2 4 -

第 1 7 図、第 1 8 図、第 1 9 図、第 2 0 図に示すとおりである。

本発明の実施例 6 は真皮組織における炎症発生の初期段階の血管拡張を治癒させる効果があることが判明し、初期段階での治癒効果のみならず炎症の本格化を防ぐ予防効果もあることが認められた。また真皮での炎症の症状である細胞浸潤もより早く治癒させることも明らかとなった。なお炎症に伴う表皮での異常である角質増生、及び錯角化をより軽減することも認められた。

このことから、皮膚健全化により、炎症、光炎症が予防、治療されることが判明した。

試験例 9

アトピー皮膚を対象として、2 時間保湿持続性試験を行った。

パネラー：アトピー皮膚 7 名

試験方法：試験例 2 と同様

測定方法：試験例 2 と同様

試験装置：試験例 2 と同様

試料は次のとおりである。

実施例 4 (L-アルギニン 1 % 単純剤型)

L-アルギニン (ナカライテスク株式会社製)	1.00 g
------------------------	--------

95 % エタノール	2.00 mL
------------	---------

パラベン	0.18 g
------	--------

精製大豆レシチン	0.05 g
----------	--------

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 5 (エタノールアミン 1 % 単純剤型)

エタノールアミン (ナカライテスク株式会社製)	1.00 g
-------------------------	--------

95 % エタノール	2.00 mL
------------	---------

パラベン	0.18 g
------	--------

- 2 5 -

精製大豆レシチン	0.05 g
----------	--------

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 6 (L-アルギニン 0.2% + エタノールアミン 0.02% +
単純剤型)

実施例 3	90.00 mL
-------	----------

95% エタノール	2.00 mL
-----------	---------

パラベン	0.18 g
------	--------

精製大豆レシチン	0.05 g
----------	--------

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 1.1 (2-メトキシエチルアミン 1% 単純剤型)

2-メトキシエチルアミン (東京化成工業株式会社製)

1.00 g

95% エタノール	2.00 mL
-----------	---------

パラベン	0.18 g
------	--------

精製大豆レシチン	0.05 g
----------	--------

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 1.2 (O-ホスホリルエタノールアミン 1% 単純剤型)

O-ホスホリルエタノールアミン (東京化成工業株式会社製)

1.00 g

95% エタノール	2.00 mL
-----------	---------

パラベン	0.18 g
------	--------

精製大豆レシチン	0.05 g
----------	--------

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

- 2 6 -

実施例 1 3 (2-エチルアミノエタノール 1 % 単純剤型)

2-エチルアミノエタノール (東京化成工業株式会社製)

1. 0 0 g

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

パラベン

0. 1 8 g

精製大豆レシチン

0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

実施例 1 4 (ジエタノールアミン 1 % 単純剤型)

ジエタノールアミン (三井東圧化学株式会社製)

1. 0 0 g

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

パラベン

0. 1 8 g

精製大豆レシチン

0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

実施例 1 5 (2-ジメチルアミノエタノール 1 % 単純剤型)

2-ジメチルアミノエタノール (関東化学株式会社製)

1. 0 0 g

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

パラベン

0. 1 8 g

精製大豆レシチン

0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

実施例 1 6 (コリン 1 % 単純剤型)

コリン (ナカライテスク株式会社製)

1. 0 0 g

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

パラベン

0. 1 8 g

- 27 -

精製大豆レシチン	0.05 g
----------	--------

精製水を加えて全量を 100.000 g とする。

実施例 17 (2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロ
パンジオール 1% 単剤型)

2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール (関東化学株式会社製)	1.00 g
--	--------

95% エタノール	2.00 mL
-----------	---------

パラベン	0.18 g
------	--------

精製大豆レシチン	0.05 g
----------	--------

精製水を加えて全量を 100.000 g とする。

実施例 18 (ノルアドレナリン 1% 単剤型)

ノルアドレナリン (ナカライテスク株式会社製)	1.00 g
-------------------------	--------

95% エタノール	2.00 mL
-----------	---------

パラベン	0.18 g
------	--------

精製大豆レシチン	0.05 g
----------	--------

精製水を加えて全量を 100.000 g とする。

実施例 19 (フェネチルアミン 1% 単剤型)

フェネチルアミン (関東化学株式会社製)	1.00 g
----------------------	--------

95% エタノール	2.00 mL
-----------	---------

パラベン	0.18 g
------	--------

精製大豆レシチン	0.05 g
----------	--------

精製水を加えて全量を 100.000 g とする。

実施例 20 (エチレンジアミン 1% 単剤型)

- 2 8 -

エチレンジアミン（ナカライテスク株式会社製）	1. 0 0 g
9 5 % エタノール	2. 0 0 mL
パラベン	0. 1 8 g
精製大豆レシチン	0. 0 5 g
精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。	

実施例 2 1（タウリン 1 % 単剤型）

タウリン（ナカライテスク株式会社製）	1. 0 0 g
9 5 % エタノール	2. 0 0 mL
パラベン	0. 1 8 g
精製大豆レシチン	0. 0 5 g
精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。	

実施例 2 2（ホスファチジルエタノールアミン 1 % 単剤型）

ホスファチジルエタノールアミン（関東化学株式会社製）	1. 0 0 g
9 5 % エタノール	2. 0 0 mL
パラベン	0. 1 8 g
精製大豆レシチン	0. 0 5 g
精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。	

実施例 2 3（N-（2-ヒドロキシエチル）アセトアミド 1 % 単剤型）

N-（2-ヒドロキシエチル）アセトアミド （関東化学株式会社製）	1. 0 0 g
9 5 % エタノール	2. 0 0 mL
パラベン	0. 1 8 g

- 29 -

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を 1.000 g とする。

実施例 24 (2-(メチルアミノ)エタノール 1% 単純剤型)

2-(メチルアミノ)エタノール (関東化学株式会社製)

1.00 g

95%エタノール 2.00 mL

パラベン 0.18 g

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を 1.000 g とする。

実施例 25 (2-アニリノエタノール 1% 単純剤型)

2-アニリノエタノール (関東化学株式会社製) 1.00 g

95%エタノール 2.00 mL

パラベン 0.18 g

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を 1.000 g とする。

実施例 26 (2-(ベンジルアミノ)エタノール 1% 単純剤型)

2-(ベンジルアミノ)エタノール (関東化学株式会社製)

1.00 g

95%エタノール 2.00 mL

パラベン 0.18 g

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を 1.000 g とする。

実施例 27 (3-アミノ-1-プロパノール 1% 単純剤型)

- 3 0 -

3-アミノ-1-プロパノール（関東化学株式会社製）

1.00 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例28（2-アミノ-1-ブタノール1%単純剤型）

2-アミノ-1-ブタノール（ナカライテスク株式会社製）

1.00 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例29（ブトレッシン1%単純剤型）

ブトレッシン（Sigma Chemical社製）

1.00 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例30（DL-ピログルタミン酸1%単純剤型）

DL-ピログルタミン酸（東京化成工業株式会社製）

1.00 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

- 3 1 -

精製大豆レシチン	0.05 g
----------	--------

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例 3 1 (トリエタノールアミン1%単純剤型)

トリエタノールアミン (三井東圧化学株式会社製)	1.00 g
--------------------------	--------

95%エタノール	2.00 mL
----------	---------

パラベン	0.18 g
------	--------

精製大豆レシチン	0.05 g
----------	--------

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例 3 2 (L-アルギニン0.03%含有する米調製物)

玄米1 kgを粉砕機により粉砕した。これに水3000 mL及び α -アミラーゼ7.5 g, プロテアーゼ8 g, ペプチダーゼ8 gを添加し、55℃まで加温後その温度を保ちながら10時間放置した。その後、徐々に温度を上げて行き、5分間煮沸抽出を行った。そして20℃まで冷却後、圧搾ろ過を行い、このろ液にクエン酸を添加しpHを3.3まで落とした。これに酸性プロテアーゼ8 g, 酸性カルボキシペプチダーゼ8 gを添加し、55℃で10時間反応させた。

その後70℃に加温し、冷却後ろ過を行い、354 mg/LのL-アルギニンを含有する生成物2700 mLを得た。

実施例 3 3 (L-アルギニン0.03%含有する米調製物+単純剤型)

実施例 3 2 (米からのL-アルギニン0.03%含有する)

90.00 mL

95%エタノール	2.00 mL
----------	---------

- 3 2 -

パラベン	0.18 g
------	--------

精製大豆レシチン	0.05 g
----------	--------

精製水を加えて全量を100.000 gとする。

実施例 3 4 (2-メトキシエチルアミン1%+L-アルギニン
0.03%含有する米調製物+単純剤型)

実施例 3 2 (米からのL-アルギニン0.03%含有する)

90.00 mL

2-メトキシエチルアミン (東京化成工業株式会社製)

0.90 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を100.000 gとする。

実施例 3 5 (O-ホスホリルエタノールアミン1%+L-アルギ
ニン0.03%含有する米調製物+単純剤型)

実施例 3 2 (米からのL-アルギニン0.03%含有する)

90.00 mL

O-ホスホリルエタノールアミン (東京化成工業株式会社製)

0.90 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を100.000 gとする。

実施例 3 6 (2-エチルアミノエタノール1%+L-アルギニン
0.03%含有する米調製物+単純剤型)

- 3 3 -

実施例 3 2 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

9 0.0 0 mL

2-エチルアミノエタノール (東京化成工業株式会社製)

0.9 0 g

95%エタノール

2.0 0 mL

パラベン

0.1 8 g

精製大豆レシチン

0.0 5 g

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 3 7 (ジエタノールアミン 1% + L-アルギニン 0.03%
含有する米調製物 + 単剤型)

実施例 3 2 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

9 0.0 0 mL

ジエタノールアミン (三井東圧化学株式会社製)

0.9 0 g

95%エタノール

2.0 0 mL

パラベン

0.1 8 g

精製大豆レシチン

0.0 5 g

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 3 8 (2-ジメチルアミノエタノール 1% + L-アルギニン
0.03% 含有する米調製物 + 単剤型)

実施例 3 2 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

9 0.0 0 mL

2-ジメチルアミノエタノール (関東化学株式会社製)

0.9 0 g

95%エタノール

2.0 0 mL

パラベン

0.1 8 g

- 3 4 -

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を 1.0000 g とする。

実施例 39 (コリン 1% + L-アルギニン 0.03% 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 32 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

9.000 mL

コリン (ナカライテスク株式会社製) 0.90 g

95% エタノール 2.00 mL

パラベン 0.18 g

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を 1.0000 g とする。

実施例 40 (2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール 1% + L-アルギニン 0.03% 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 32 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

9.000 mL

2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール
(関東化学株式会社製) 0.90 g

95% エタノール 2.00 mL

パラベン 0.18 g

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を 1.0000 g とする。

実施例 41 (ノルアドレナリン 1% + L-アルギニン 0.03% 含有する米調製物 + 単純剤型)

- 3 5 -

実施例 3 2 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

9 0.0 0 mL

ノルアドレナリン (ナカライテスク株式会社製) 0.9 0 g

95% エタノール 2.0 0 mL

パラベン 0.1 8 g

精製大豆レシチン 0.0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0.0 0 g とする。

実施例 4 2 (フェネチルアミン 1% + L-アルギニン 0.03% 含有する米調製物 + 単剤型)

実施例 3 2 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

9 0.0 0 mL

フェネチルアミン (関東化学株式会社製) 0.9 0 g

95% エタノール 2.0 0 mL

パラベン 0.1 8 g

精製大豆レシチン 0.0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0.0 0 g とする。

実施例 4 3 (エチレンジアミン 1% + L-アルギニン 0.03% 含有する米調製物 + 単剤型)

実施例 3 2 (米からの L-アルギニン 0.03% 含有する)

9 0.0 0 mL

エチレンジアミン (ナカライテスク株式会社製) 0.9 0 g

95% エタノール 2.0 0 mL

パラベン 0.1 8 g

精製大豆レシチン 0.0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0.0 0 g とする。

- 36 -

実施例 4 4 (タウリン 1 % + L - アルギニン 0.03 % 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 3 2 (米からの L - アルギニン 0.03 % 含有する)

9 0.0 0 mL

タウリン (ナカライテスク株式会社製) 0.9 0 g

95 % エタノール 2.0 0 mL

パラベン 0.1 8 g

精製大豆レシチン 0.0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0.0 0 g とする。

実施例 4 5 (ホスファチジルエタノールアミン 1 % + L - アルギニン 0.03 % 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 3 2 (米からの L - アルギニン 0.03 % 含有する)

9 0.0 0 mL

ホスファチジルエタノールアミン (関東化学株式会社製)

0.9 0 g

95 % エタノール 2.0 0 mL

パラベン 0.1 8 g

精製大豆レシチン 0.0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0.0 0 g とする。

実施例 4 6 (N - (2 - ヒドロキシエチル) アセトアミド 1 % + L - アルギニン 0.03 % 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 3 2 (米からの L - アルギニン 0.03 % 含有する)

9 0.0 0 mL

- 37 -

N - (2 - ヒドロキシエチル) アセトアミド

(関東化学株式会社製)

0.90 g

95 % エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 47 (2 - (メチルアミノ) エタノール 1 % + L - アルギニン 0.03 % 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 32 (米からの L - アルギニン 0.03 % 含有する)

90.00 mL

2 - (メチルアミノ) エタノール (関東化学株式会社製)

0.90 g

95 % エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

実施例 48 (2 - アニリノエタノール 1 % + L - アルギニン 0.03 % 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 32 (米からの L - アルギニン 0.03 % 含有する)

90.00 mL

2 - アニリノエタノール (関東化学株式会社製)

0.90 g

95 % エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を 100.00 g とする。

- 3 8 -

実施例 4 9 (2 - (ベンジルアミノ) エタノール 1 % + L - アル
ギニン 0. 0 3 % 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 3 2 (米からの L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する)

9 0. 0 0 mL

2 - (ベンジルアミノ) エタノール (関東化学株式会社製)

0. 9 0 g

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

パラベン

0. 1 8 g

精製大豆レシチン

0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

実施例 5 0 (3 - アミノ - 1 - プロパノール 1 % + L - アルギニ
ン 0. 0 3 % 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 3 2 (米からの L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する)

9 0. 0 0 mL

3 - アミノ - 1 - プロパノール (関東化学株式会社製)

0. 9 0 g

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

パラベン

0. 1 8 g

精製大豆レシチン

0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

実施例 5 1 (2 - アミノ - 1 - ブタノール 1 % + L - アルギニン
0. 0 3 % 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 3 2 (米からの L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する)

9 0. 0 0 mL

- 3 9 -

2-アミノ-1-ブタノール

(ナカライテスク株式会社製)

0.90 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例 5 2 (ブトレッシン1%+L-アルギニン0.03%含有する
米調製物+単純剤型)

実施例 3 2 (米からのL-アルギニン0.03%含有する)

90.00 mL

ブトレッシン (Sigma Chemical 社製) 0.90 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

実施例 5 3 (DL-ピログルタミン酸1%+L-アルギニン0.03%
含有する米調製物+単純剤型)

実施例 3 2 (米からのL-アルギニン0.03%含有する)

90.00 mL

DL-ピログルタミン酸 (東京化成工業株式会社製) 0.90 g

95%エタノール

2.00 mL

パラベン

0.18 g

精製大豆レシチン

0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

- 4 0 -

実施例 5 4 (トリエタノールアミン 1 % + L - アルギニン 0. 0 3
% 含有する米調製物 + 単純剤型)

実施例 3 2 (米からの L - アルギニン 0. 0 3 % 含有する)

9 0. 0 0 mL

トリエタノールアミン (三井東圧化学株式会社製) 0. 9 0 g

9 5 % エタノール 2. 0 0 mL

パラベン 0. 1 8 g

精製大豆レシチン 0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

比較例 1 (単純剤型)

9 5 % エタノール 2. 0 0 mL

パラベン 0. 1 8 g

精製大豆レシチン 0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

比較例 2 (ヒアルロン酸 + 単純剤型)

ヒアルロン酸ナトリウム 1. 0 0 g

9 5 % エタノール 2. 0 0 mL

パラベン 0. 1 8 g

精製大豆レシチン 0. 0 5 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

保湿持続性試験の結果は第 2 1 図 ~ 第 3 1 図に示すとおりである。アトピー皮膚について、塗布 1 5 分後の保湿効果が顕著であり、3 0 分以降も 2 時間にわたり保湿が持続する。この保湿持続性効果は、L - アルギニン単独、エタノールアミン単独でも認め

- 4 1 -

られるが、2種類の物質が存在すると、単独のときよりも低い濃度でも保湿持続性が高まる（例えば、第21図の実施例6参照）。

実施例34～実施例54（以下「前者」という。）は、それぞれ、実施例11～実施例31（以下「後者」という。）にL-アルギニン0.03%含有する米調製物を混合したものであるが、前者の方が後者よりも保湿持続性が高い（第27図～第31図参照）。

試験例10

アトピー皮膚を対象として、水分保持能試験を行った。

パネラー：アトピー皮膚 4名

測定方法：試験例3の測定方法と同様

試験装置：試験例2の試験装置と同様

試料は次のとおりである。

実施例4（L-アルギニン1%単純剤型）

実施例5（エタノールアミン1%単純剤型）

実施例6（L-アルギニン0.2%+エタノールアミン0.02%
+単純剤型）

実施例11（2-メトキシエチルアミン1%単純剤型）

実施例14（ジエタノールアミン1%単純剤型）

実施例16（コリン1%単純剤型）

実施例17（2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-ブ
ロパンジオール1%単純剤型）

実施例18（ノルアドレナリン1%単純剤型）

実施例34（2-メトキシエチルアミン1%+L-アルギニン
0.03%含有する米調製物+単純剤型）

実施例37（ジエタノールアミン1%+L-アルギニン0.03
%含有する米調製物+単純剤型）

実施例39（コリン1%+L-アルギニン0.03%含有する米
調製物+単純剤型）

- 4 2 -

実施例 4 0 (2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール 1% + L-アルギニン 0.03% 含有する米調製物 + 単剤型)

実施例 4 1 (ノルアドレナリン 1% + L-アルギニン 0.03% 含有する米調製物 + 単剤型)

比較例 1 (単剤型)

水分保持能試験の結果は第 3 2 図～第 3 4 図のとおりである。

比較例 1 はアトピー皮膚に対して水分保持能の増大効果は全く認められなかったが、本発明の上記実施例の試料を塗布して 2 時間後の水分保持能は、塗布前のそれより顕著に上昇した。

第 3 2 図において、水分保持能は L-アルギニン単独 (実施例 4)、エタノールアミン単独 (実施例 5) でも上昇するが、両物質が存在する場合 (実施例 6) には単独のときよりも低い濃度でも水分保持能が上昇する。

実施例 3 4～実施例 4 1 (以下「前者」という。) は、それぞれ、実施例 1 1～実施例 8 (以下「後者」という。) に L-アルギニン 0.03% 含有する米調製物を混合したものであるが、前者の方が後者よりも水分保持能が高い (第 3 4 図)。

このように、本発明の試料は角質層に作用して皮膚バリアー機能を上昇させ、角質層になっていない表皮角化細胞にも働きかけてバリアー機能の高い角質層を作らせることができる。

試験例 1 1

バリアー機能の改善効果を確認するために、皮膚からの水分喪失量 (経表皮水分蒸発量) を測定した。

パネラー: アトピー皮膚 4 名

試験方法: パネラーの前腕内側部位 (約 0.3 × 0.3 cm) に各試料を塗布し、塗布 60 分後、120 分後の経表皮水分蒸発量を測

- 4 3 -

定した。

測定方法：

- (1) 被験部位を石鹼で洗浄する。
- (2) 温度 20℃、湿度 50% の恒温恒湿室で被験部位を露出し、測定 60 分前から安静にし肌の状態を一定にならす。
- (3) 被験部位の transepidermal water loss－経表皮性水分喪失－（以下 TEWL）を約 1 分間測定する（TEWAMETER TM210 の円筒状のプロブを被験部位に垂直に当てることにより、ソフト計算で自動的に、被験部位の水分蒸発速度が TEWL（ $\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ ）として測定される）。

試験装置：

TEWAMETER TM210〔日本ユーロテック株式会社〕
TEWAMETER ソフト Ver.1.1〔日本ユーロテック株式会社〕

試料：試験例 10 で用いた試料と同様

経表皮水分蒸発量の試験結果は第 35 図～第 37 図のとおりである。

本発明の試料を塗布する前のアトピー皮膚においては、皮膚バリアー機能の低下により、健常皮膚にくらべて水分喪失量が多い。そのようなアトピー皮膚に本発明の試料を 4 週間塗布することにより水分喪失量が健常レベル近くまで減少し、皮膚のバリアー機構・機能が改善されたことが判る。

実施例 34～実施例 41（以下「前者」という。）は、それぞれ、実施例 11～実施例 18（以下「後者」という。）に L-アルギニン 0.03% 含有する米調製物を混合したものであるが、前者の方が後者よりも水分喪失量を減少させる効果がある（第 37 図）。

- 4 4 -

このように、本発明の試料をアトピー皮膚に塗布することにより皮膚バリアー機構・機能の障害が改善され、内部からの水分の喪失が抑制される。

試験例 1 2

ハウスダスト感作モデル動物（モルモット）でのアレルギー反応抑制試験を行った。

実験動物：モルモット 6 匹

試験方法：

- (1) ハウスダストエキスとアジュバンドを混合し、モルモットに皮下注射し、感作させる。
- (2) 感作成立後、モルモット側腹部を剃毛した後、荒れ肌を作製する。
- (3) 荒れ肌作製部位に試料を塗布する。
- (4) 試料塗布部位にハウスダストエキスを塗布する。
- (5) (4)から 1 ～ 5 日間、皮膚反応を判定する。

惹起された皮膚反応（皮膚炎）の判定は以下の基準に基づいて点数化した。

- 0 : 反応無し
- 1 : 軽度の紅斑
- 2 : 中程度の紅斑
- 3 : 強度の紅斑
- 4 : 浮腫を伴う強度の紅斑

試料は次のとおりである。

実施例 5 5（実施例 3 を 4 0 % した単純剤型）

実施例 3（米からの L - アルギニン 0. 2 % とエタノールアミン

0. 0 2 % 含有する）

4 0. 0 0 mL

9 5 % エタノール

2. 0 0 mL

- 4 5 -

パラベン 0.18 g

精製大豆レシチン 0.05 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

比較例 1（単純剤型）

ハウスダスト感作モデル動物（モルモット）でのアレルギー反応抑制試験の結果は第38図のとおりである。

人工的に荒れ肌を作製したハウスダスト感作モルモット皮膚に本発明の試料を塗布し、ハウスダストを再塗布したところ、ハウスダスト液惹起皮膚炎の程度は塗布後5日間にわたり抑制された。

このように、本発明の試料を塗布することにより皮膚バリア機構・機能の障害が改善された皮膚は外からの抗原の侵入を防ぎ、皮膚炎を抑制することができる。

試験例 1 3

アトピー性皮膚炎患者のアトピー皮膚を対象として臨床試験を行った。

パネラー：アトピー性皮膚炎患者 12名

被験部位：

評価に適する症状を有する部位で、左右もしくは上下で実施例8使用部位と比較例5使用部位を比較できる部位。

外用方法：

1日2回（朝・夕）、実施例8、比較例5を各々別の部位に単純塗布。

外用期間：4週間

評価項目：

評価項目は、アトピー皮膚の主症状である、

① 皮膚乾燥

- 4 6 -

② 落屑

③ かゆみ

とした。

評価方法：

評価項目について、実施例 8 塗布部位の効果を視診により、以下の 4 段階の重症度スコアで評価した。

3 症状が高度の状態

2 症状が中等度の状態

1 症状が軽度の状態

0 症状がないかあるいは消失

また、比較例 5 と比べての効果を各週ごとの改善度（有用性）として、

極めて有用

有用

やや有用

有用なし

の 4 段階で評価し、最終的には使用期間中の全般改善度として本発明の有用性を評価した。

試料は次のとおりである。

実施例 8（実施例 3 + クリーム剤型）

実施例 3（米からの L-アルギニン 0.2 % とエタノールアミン 0.02 % 含有する）	4 0.00 mL
グリチルリチン酸ジカリウム	0.10 g
1, 3-ブチレングリコール	6.00 g
濃グリセリン	6.00 g
メチルポリシロキサン	6.00 g
ステアリン酸	3.00 g

- 4 7 -

セタノール	3. 0 0 g
2 - エチルヘキサン酸セチル	6. 0 0 g
スクワラン	6. 0 0 g
ショ糖脂肪酸エステル	3. 0 0 g
酢酸 d l - α - トコフェロール	0. 3 0 g
カゼインナトリウム	1. 5 0 g
エデト酸二ナトリウム	0. 0 3 g
パラベン	0. 3 0 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

比較例 5 (クリーム剤型)

グリチルリチン酸ジカリウム	0. 1 0 g
1, 3 - ブチレングリコール	6. 0 0 g
濃グリセリン	6. 0 0 g
メチルポリシロキサン	6. 0 0 g
ステアリン酸	3. 0 0 g
セタノール	3. 0 0 g
2 - エチルヘキサン酸セチル	6. 0 0 g
スクワラン	6. 0 0 g
ショ糖脂肪酸エステル	3. 0 0 g
酢酸 d l - α - トコフェロール	0. 3 0 g
カゼインナトリウム	1. 5 0 g
エデト酸二ナトリウム	0. 0 3 g
パラベン	0. 3 0 g

精製水を加えて全量を 1 0 0. 0 0 g とする。

試験結果：

- 4 8 -

本発明の試料と比較例 5 をアトピー性皮膚炎患者の患部近くの、皮膚炎を誘発しやすい皮膚（アトピー皮膚）に各々使用したところ、比較例 5 においては、全く効果がなかったのに対し、本発明は高い有用性を示した。

第 3 9 図～第 4 2 図は、皮膚乾燥、落屑、かゆみの重症度スコアの推移を示す。これにより、本発明はアトピー性皮膚炎の皮膚乾燥、落屑、痒みといった皮膚症状を軽減させ、これら各症状に対しても高い有用性が認められる。副作用は一例も見られず安全性が高い。

痒みについて顕著な効果を有するから、痒いから掻く、掻くから更に痒みが増す、さらに掻くことによりアトピー性皮膚炎が悪化するという悪循環を断ち切り、アトピー性皮膚炎の発症及び悪化を予防することができる。また、痒みから解放されることにより、アトピー性皮膚炎患者の精神面に対しても効果を有する。

このように本発明は、皮膚健全化を通じて、皮膚バリアー機構・機能を健全化することにより、アトピー皮膚にみられる、皮膚乾燥、落屑、痒みといった皮膚症状を改善することができ、アトピー性皮膚炎の発症、悪化を予防することができる。

試験例 1 4

皮膚健全化、皮膚バリアー機構・機能健全化によるアトピー性皮膚炎治療効果をみるため、アトピー性皮膚炎患者の患部皮膚を対象として臨床試験を行った。

パネラー：アトピー性皮膚炎患者 7 名

試料：試験例 1 3 の場合と同様である。

実施例 8（実施例 3 + クリーム剤型）

比較例 5（クリーム剤型）

被験部位：

- 4 9 -

評価に適する症状を有する部位で、左右もしくは上下で実施例 8 の使用部位と比較例 5 の使用部位とを比較できる部位。

外用方法：

1 日 2 回（朝・夕）、実施例 8、比較例 5 を各々別の部位に単純塗布。

外用期間：4 週間

評価項目：

評価項目は、

- ① 痒み
- ② 乾燥痕
- ③ 紅斑
- ④ 苔癬化

とした。

評価方法：

評価項目について、実施例 8 の塗布部位の効果を視診により、以下の 4 段階の重症度スコアで評価した。

- 3 症状が高度の状態
- 2 症状が中等度の状態
- 1 症状が軽度の状態
- 0 症状がないかあるいは消失

また、比較例 5 と比べての効果を各週ごとの改善度（有用性）として、

極めて有用

有用

やや有用

有用なし

の 4 段階で評価し、最終的には使用期間中の全般改善度として本

- 50 -

発明の有用性を評価した。

試験の結果：

本発明の実施例 8 と比較例 5 をアトピー性皮膚炎患者に使用したところ、比較例 5 は全く治療効果がなかったのに対して、本発明の実施例 8 は、第 4 3 図～第 4 6 図に示すとおり、高い有用性を示した。

第 4 3 図～第 4 6 図は、本発明の実施例 8 の使用部位における痒み、燥般痕、紅斑、苔癬化の重症度スコアの推移を示す。これにより本発明はアトピー性皮膚炎の痒み、燥般痕、紅斑、苔癬化といった皮膚症状を軽減させ、これら各症状に対して高い有用性が認められた。副作用は一例も見られず、使用中止後はリバウンド現象も見られず、再発した例も無かった。

痒みについて顕著な効果を有することから、痒いから掻く、掻くからアトピー性皮膚炎が悪化するという悪循環を断ち切り、アトピー性皮膚炎の発症及び悪化を予防することができる。また、痒みから解放されることにより、アトピー性皮膚炎患者の精神面に対しても効果を有する。

このように本発明は、皮膚健全化を通じて、アトピー性皮膚炎にみられる、痒み、燥般痕、紅斑、苔癬化といった皮膚症状を改善することができ、同疾患を治癒することができる。

試験例 1 5

皮膚健全化、皮膚バリアー機構・機能の健全化によるアトピー性皮膚炎治療効果をみるため、アトピー性皮膚炎患者の患部皮膚を対象として臨床試験を行った。

パネラー：アトピー性皮膚炎患者 5 名

試料：

実施例 5 6 (エタノールアミン 1 % + クリーム剤型)

- 51 -

エタノールアミン（ナカライテスク株式会社製）	1.00 g
グリチルリチン酸ジカリウム	0.10 g
1, 3-ブチレングリコール	6.00 g
濃グリセリン	6.00 g
メチルポリシロキサン	6.00 g
ステアリン酸	3.00 g
セタノール	3.00 g
2-エチルヘキサン酸セチル	6.00 g
スクワラン	6.00 g
シヨ糖脂肪酸エステル	3.00 g
酢酸d1- α -トコフェロール	0.30 g
カゼインナトリウム	1.50 g
エデト酸二ナトリウム	0.03 g
パラベン	0.30 g

精製水を加えて全量を100.00 gとする。

比較例 5（クリーム剤型）

被験部位：

評価に適する症状を有する部位で、左右もしくは上下で実施例 56 の使用部位と比較例 5 の使用部位を比較できる部位。

外用方法：

1日2回（朝・夕）、実施例 56、比較例 5 を各々別の部位に単純塗布する。

外用期間：4週間

評価項目：試験例 13 と同様

評価方法：試験例 13 と同様

試験の結果：

本発明の実施例 56 と比較例 5 をアトピー性皮膚炎患者に使用

- 5 2 -

したところ、比較例 5 は全く治癒効果がなかったのに対し、本発明の実施例 5 6 は、第 4 7 図～第 5 0 図に示すとおり、高い有用性を示した。

第 4 7 図～第 5 0 図は、本発明の実施例 5 6 の使用部位における痒み、燥般痕、紅斑、苔癬化の重症度スコアの推移を示す。これより本発明の実施例 5 6 はアトピー性皮膚炎の痒み、燥般痕、紅斑、苔癬化といった皮膚症状を軽減させ、これら各症状に対して高い有用性が認められた。副作用は一例も見られず、使用中止後はリバウンド現象も見られず、再発する例も無かった。

痒みについて顕著な効果を有することから、痒いから掻く、掻くからアトピー性皮膚炎が悪化するという悪循環を断ち切り、アトピー性皮膚炎の発症及び悪化を予防することができる。また、痒みから解放されることにより、アトピー性皮膚炎患者の精神面に対しても効果を有する。

このように本発明は、皮膚健全化を通じて、アトピー性皮膚炎にみられる、痒み、燥般痕、紅斑、苔癬化といった皮膚症状を改善することができ、同疾患を治癒することができる。

本発明に用いられる保湿剤は、グリセリン、ジプロピレングリコール、1, 3 -ブチレングリコールに代表される多価アルコール、ソルビトール、マルチトール、デキストリン、ヒアルロン酸、キトサンに代表される糖、ムコ多糖類、及び糖誘導体、エラスチン、コラーゲンに代表されるポリペプチド、ピロリドンカルボン酸、クエン酸、乳酸に代表される有機酸、及びその塩、清酒、米糠、アロエ、甘草、カミツレに代表される生薬系、天然系保湿剤、ビタミン類、プラセンタエキス、尿素、レシチン、リン脂質、セラミド、コレステロール、スフィンゴ脂質に代表される生体成分保湿剤、あるいは植物エキス、果実エキス、海藻エキス、酵素、

- 5 3 -

無機塩類からなるグループから選択される 1 又はそれ以上の物質を含有し、かつ動物油、植物油、炭化水素、高級アルコール、エステルからなるグループから選択される 1 又はそれ以上の物質である。

本発明に係る皮膚外用剤である医薬品、医薬部外品、化粧品に用いることができる薬剤は、殺菌消毒薬、創傷保護剤・創傷治癒剤、化膿性疾患用剤、鎮痛・鎮痒・収斂・消炎剤、免疫抑制剤、寄生性皮膚疾患用剤、皮膚軟化剤、毛髪用剤、ビタミン剤、生薬類からなるグループから選択される 1 又はそれ以上の物質であり、基剤は保湿剤、収斂剤、清涼剤、抗酸化剤、紫外線吸収剤、紫外線散乱剤、防腐剤、抗菌剤、キレート剤、界面活性剤、発泡剤、安定剤、浸透剤、助剤、pH調整剤、緩衝剤、乳化剤、乳濁剤、香料、色素からなるグループから選択される 1 又はそれ以上の物質である。

本発明が対象とする乾燥性皮膚症状は、アトピー皮膚、乾燥・ソゾウ化した皮膚、老化皮膚、魚鱗癬、かさかさ肌、荒れ肌、皮脂欠乏症、乾皮症、乾燥性湿疹、顔面乾燥性湿疹、進行性手掌角皮症から選択される症状、及び／又は紅斑、硬化・角化、亀裂、鱗屑、紋理、痒み、掻般痕から選択され、皮膚老化症状が、しわ、皮膚のハリ、弾力の低下から選択され、紫外線による皮膚障害が、しみ、ソバカスから選択され、表皮に起因する皮膚障害が、ターンオーバー異常、キメ、みずみずしさから選択され、物理的・化学的皮膚障害が、切り傷、火傷、床ずれから選択され、生物学的皮膚障害が水虫、皮膚感染症から選択され、皮膚炎、湿疹が炎症性角化症（乾癬）である。

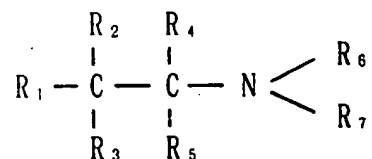
本発明は、アトピー性皮膚炎、乾燥性皮膚症状、掻痒症、しもやけ、ひび、あかぎれ、皮膚老化症状、紫外線による皮膚障害、

- 5 4 -

くすみ、黒ずみ、表皮に起因する皮膚障害、物理・化学的皮膚障害、水、石鹼、洗剤、界面活性剤、溶媒の使用により引き起こされる皮膚症状、皮膚外用剤の副作用、生物的皮膚障害、皮膚炎、湿疹等の皮膚疾患の予防・治療に顕著な効果を奏する。

産業上の利用可能性

本発明は、一般式

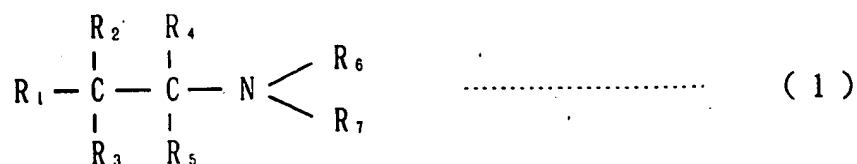


(式中の記号は本文参照)で表わされる化合物を含有してなる皮膚健全化剤に関する。本発明の有効成分の例として、L-アルギニン、エタノールアミンを挙げることができる。これらの有効成分は化学合成品として入手することができるし、又は、天然物として入手されるものであってもよい。天然物として、米から得られるL-アルギニン及び／又はエタノールアミン含有物が好ましい。本発明に係る皮膚健全化剤は、アトピー性皮膚炎予防・治療剤、皮膚保湿剤として顕著な効果を奏する。

- 5 5 -

請 求 の 範 囲

1. 次式の一般式 (1)



(式中、 R_1 は、水酸基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、ホスホリルオキシ基、アリール基、アミノ基、スルホン酸基、ホスファチジルオキシ基、水酸基若しくはアミノ基で置換された低級アルキル基、又は、グアニジノ基で置換された低級アルキル基、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は、各々独立して、水素原子、水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、又は、水酸基で置換されていてもよいアリール基、カルボキシル基、又は、 R_4 と R_5 が一緒になって隣接する炭素原子と共にカルボニル基を形成する基、

R_6 、 R_7 は、各々独立して、水素原子、水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基、アリール基、アラルキル基、又は、 R_6 は R_2 と一緒に隣接する原子と共に5員環を形成する置換基を有してもよいアルキレン基を示す。式中の窒素原子は低級アルキル基で四級化されていてもよい。)

で表わされる化合物の1種又は2種以上を含有してなる皮膚健全化剤。

2. 一般式(1)で表わされる化合物がL-アルギニンである請求の範囲1に記載の皮膚健全化剤。
3. 一般式(1)で表わされる化合物がエタノールアミンである

- 56 -

請求の範囲 1 に記載の皮膚健全化剤。

4. 一般式 (1) で表わされる化合物が 2-メトキシエチルアミン、O-ホスホリルエタノールアミン、2-エチルアミノエタノール、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノールコリン、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール、ノルアドレナリン、フェネチルアミン、エチレンジアミン、タウリン、ホスファチジルエタノールアミン、N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド、2-(メチルアミノ)エタノール、2-アニリノエタノール、2-(ベンジルアミノ)エタノール、3-アミノ-1-プロパノール、2-アミノ-1-ブタノール、ブトレシン、DL-ピログルタミン酸、及びトリエタノールアミンからなる群から選ばれる化合物である請求の範囲 1 に記載の皮膚健全化剤。
5. 一般式 (1) で表わされる化合物が米調製物由来のものである請求の範囲 1 ~ 3 のいずれかに記載の皮膚健全化剤。
6. 一般式 (1) で表わされる化合物を含有する米調製物を混合してなる請求の範囲 1 ~ 4 に記載の皮膚健全化剤。
7. 米調製物が、米、あるいは米粉砕物に加水し、澱粉分解酵素、又は、さらに蛋白質分解酵素を加え反応させ、反応終了後に酵母を添加し、糖化、発酵を行うことにより製造されたものである請求の範囲 5 又は 6 に記載の皮膚健全化剤。
8. 米調製物が、米を粉碎して加水し、澱粉分解酵素、蛋白質分解酵素及びリパーゼのうちのいずれか 1 つあるいは各 2 つ、あるいは全てを添加して、加温、加熱して抽出を行う、又は、さらにこれらの反応を 2 回以上繰り返すことにより製造されたものである請求の範囲 5 又は 6 に記載の皮膚健全化剤。
9. 一般式 (1) で表わされる化合物が、動植物、微生物調製物

- 57 -

由来のものである請求の範囲 1～3 のいずれかに記載の皮膚健全化剤。

10. 一般式 (1) で表わされる化合物を含有する、動植物、微生物調製物を混合してなる請求の範囲 1～4 に記載の皮膚健全化剤。
11. 動植物、微生物調製物が、動植物、微生物を発酵、あるいは発酵性糖を加えた後、発酵を行うことにより製造されたものである請求の範囲 9 又は 10 に記載の皮膚健全化剤。
12. 動植物、微生物調製物が、動植物、微生物に、必要に応じて加水し、澱粉分解酵素、蛋白質分解酵素及びリパーゼのうちのいずれか 1 つあるいは各 2 つ、あるいは全てを添加して加温、加熱して抽出を行う、又は、さらにこれらの反応を 2 回以上繰り返すことにより製造されたものである請求の範囲 9 又は 10 に記載の皮膚健全化剤。
13. 皮膚健全化剤がアトピー性皮膚炎予防・悪化防止・治療剤である請求の範囲 1～12 のいずれかに記載の皮膚健全化剤。
14. 皮膚健全化剤が皮膚保湿剤である請求の範囲 1～12 のいずれかに記載の皮膚健全化剤。
15. 皮膚健全化剤が皮膚バリアー機構・機能健全化剤である請求の範囲 1～12 のいずれかに記載の皮膚健全化剤。
16. 保湿剤をさらに含有してなる請求の範囲 1～15 のいずれかに記載の皮膚健全化剤。
17. 保湿剤は、グリセリン、ジプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコールに代表される多価アルコール、ソルビトール、マルチトール、デキストリン、ヒアルロン酸、キトサンに代表される糖、ムコ多糖類、及び糖誘導体、エラスチン、コラーゲンに代表されるポリペプチド、ピロリドンカルボン酸、ク

- 5 8 -

エン酸、乳酸に代表される有機酸、及びその塩、清酒、米糠、アロエ、甘草、カミツレに代表される生薬系、天然系保湿剤、ビタミン類、プラセンタエキス、尿素、レシチン、リン脂質、セラミド、コレステロール、スフィンゴ脂質に代表される生体成分保湿剤、あるいは植物エキス、果実エキス、海藻エキス、酵素、無機塩類からなるグループから選択される１又はそれ以上の物質を含有し、かつ動物油、植物油、炭化水素、高級アルコール、エステルからなるグループから選択される１又はそれ以上の物質である請求の範囲１６に記載の皮膚健全化剤。

18. 皮膚外用剤である医薬品、医薬部外品、化粧品に用いることができる薬剤、及び／又は基剤をさらに含有してなる請求項１～１７のいずれかに記載の皮膚健全化剤。

19. 薬剤は、殺菌消毒薬、創傷保護剤・創傷治癒剤、化膿性疾患用剤、鎮痛・鎮痒・収斂・消炎剤、免疫抑制剤、寄生性皮膚疾患用剤、皮膚軟化剤、毛髪用剤、ビタミン剤、生薬類からなるグループから選択される１又はそれ以上の物質であり、基剤は保湿剤、収斂剤、清涼剤、抗酸化剤、紫外線吸収剤、紫外線散乱剤、防腐剤、抗菌剤、キレート剤、界面活性剤、発泡剤、安定剤、浸透剤、助剤、pH調整剤、緩衝剤、乳化剤、乳濁剤、香料、色素からなるグループから選択される１又はそれ以上の物質である請求の範囲１８に記載の皮膚健全化剤。

20. 皮膚疾患が、アトピー性皮膚炎、乾燥性皮膚症状、掻痒症、しもやけ、ひび、あかぎれ、皮膚老化症状、紫外線による皮膚障害、くすみ、黒ずみ、表皮に起因する皮膚障害、物理・化学的皮膚障害、水、石鹼、洗剤、界面活性剤、溶媒の使用により引き起こされる皮膚症状、皮膚外用剤の副作用、生物学的皮膚障害、皮膚炎、湿疹から選択される請求の範囲１～１９のいずれ

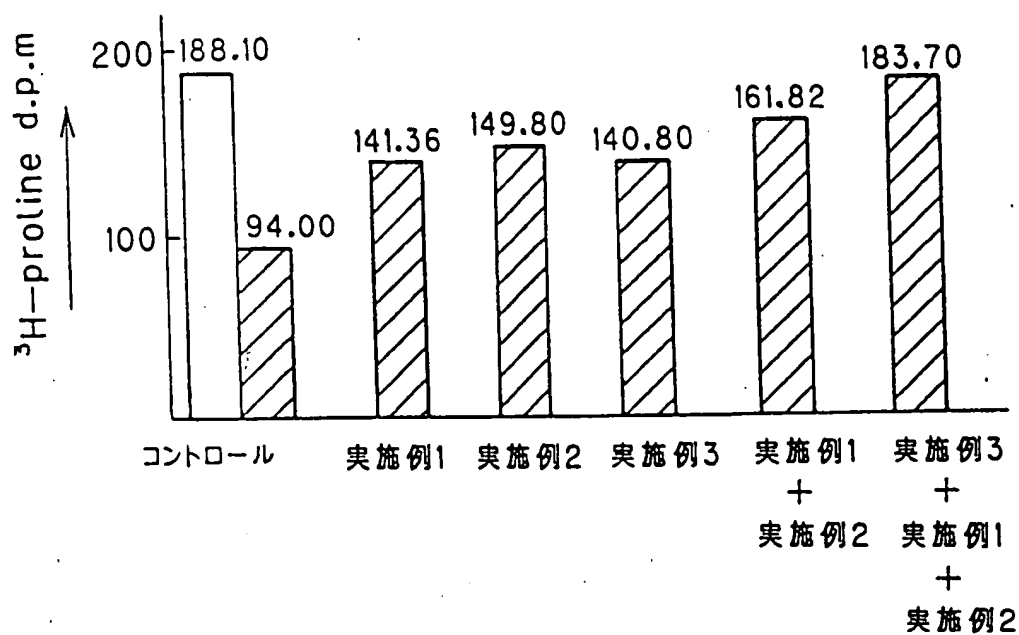
かに記載の皮膚健全化剤。

21. 乾燥性皮膚症状が、アトピー皮膚、乾燥・ソゾウ化した皮膚、老化皮膚、魚鱗癬、かさかさ肌、荒れ肌、皮脂欠乏症、乾皮症、乾燥性湿疹、顔面乾燥性湿疹、進行性手掌角皮症から選択される症状、及び／又は紅斑、硬化・角化、亀裂、鱗屑、紋理、痒み、掻癢痕から選択され、皮膚老化症状が、しわ、皮膚のハリ、弾力の低下から選択され、紫外線による皮膚障害が、しみ、ソバカスから選択され、表皮に起因する皮膚障害が、ターンオーバー異常、キメ、みずみずしさから選択され、物理的・化学的皮膚障害が、切り傷、火傷、床ずれから選択され、生物学的皮膚障害が水虫、皮膚感染症から選択され、皮膚炎、湿疹が炎症性角化症である請求の範囲 1 ～ 1 9 のいずれかに記載の皮膚健全化剤。
22. 請求の範囲 1 ～ 1 9 のいずれかに記載の皮膚健全化剤を含有してなる化粧品、医薬部外品、医薬品。

1 / 34

第1図

線維芽細胞のコラーゲン産生回復試験



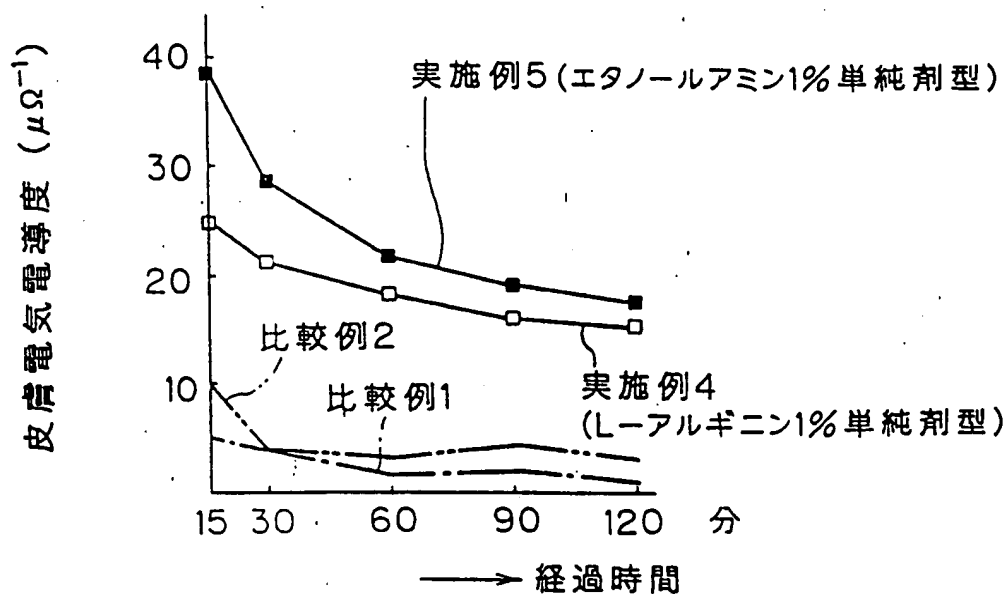
□ : 正常な線維芽細胞

▨ : ダメージを受けた線維芽細胞

2 / 34

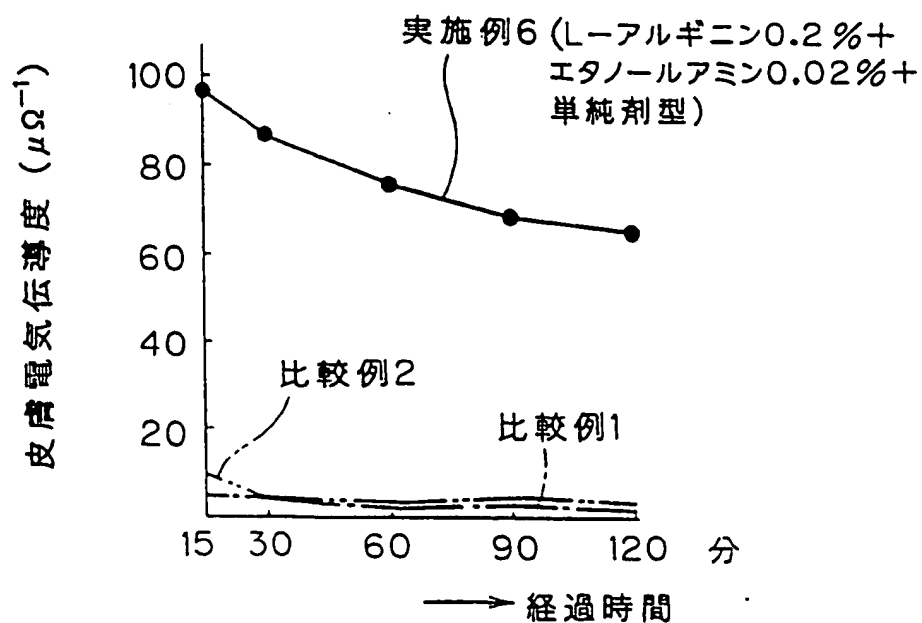
第2図

保湿持続性試験



第3図

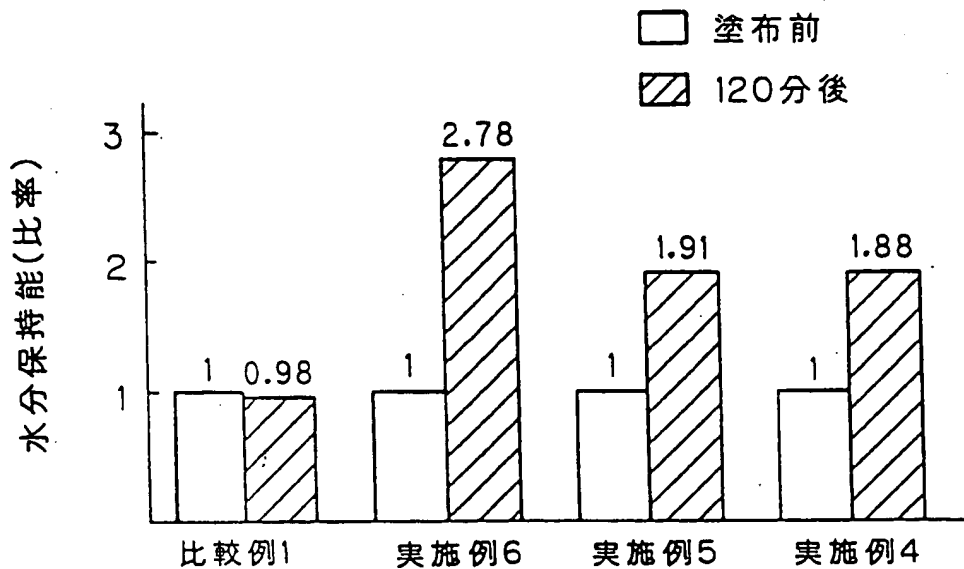
保湿持続性試験



$\frac{3}{34}$

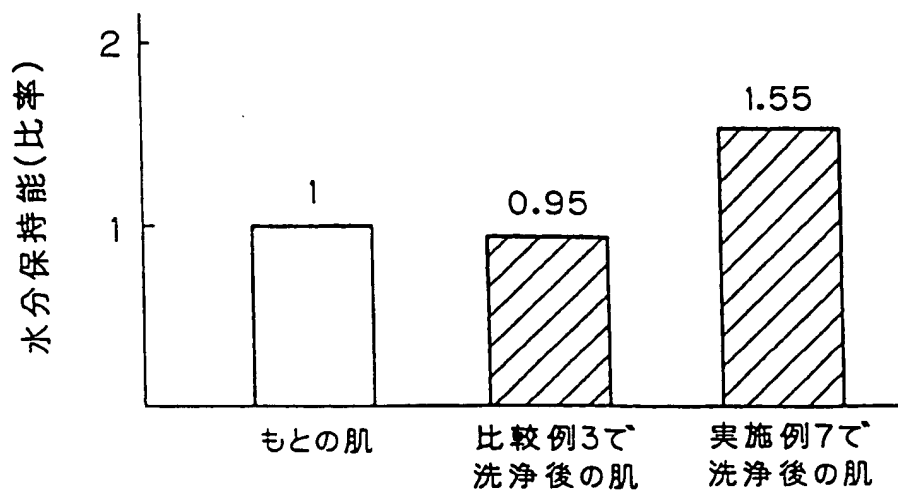
第4図

水分保持能試験



第5図

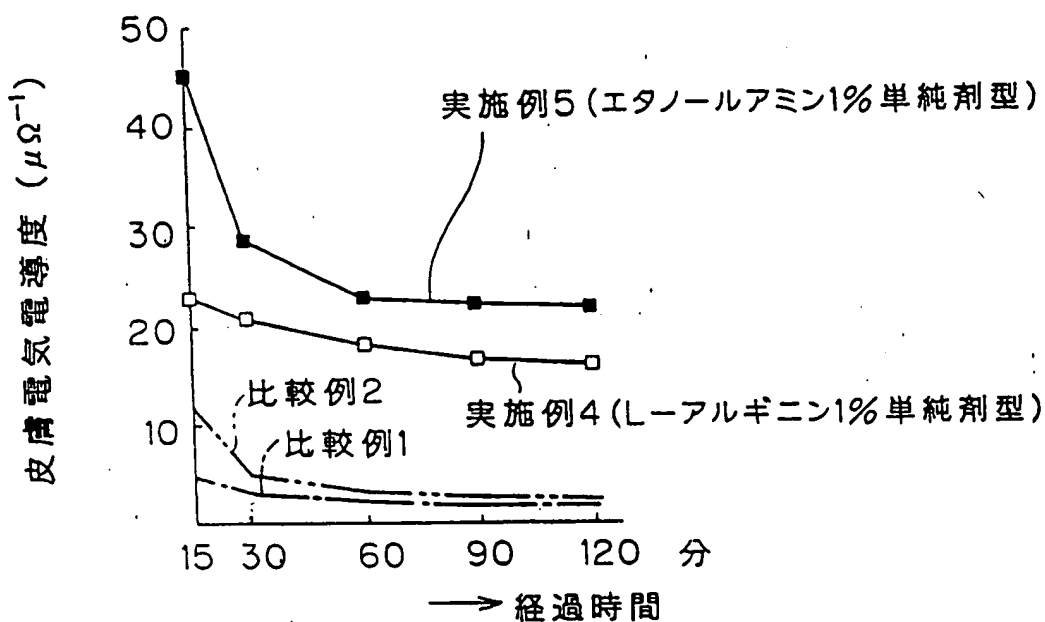
水分保持能試験



4 / 34

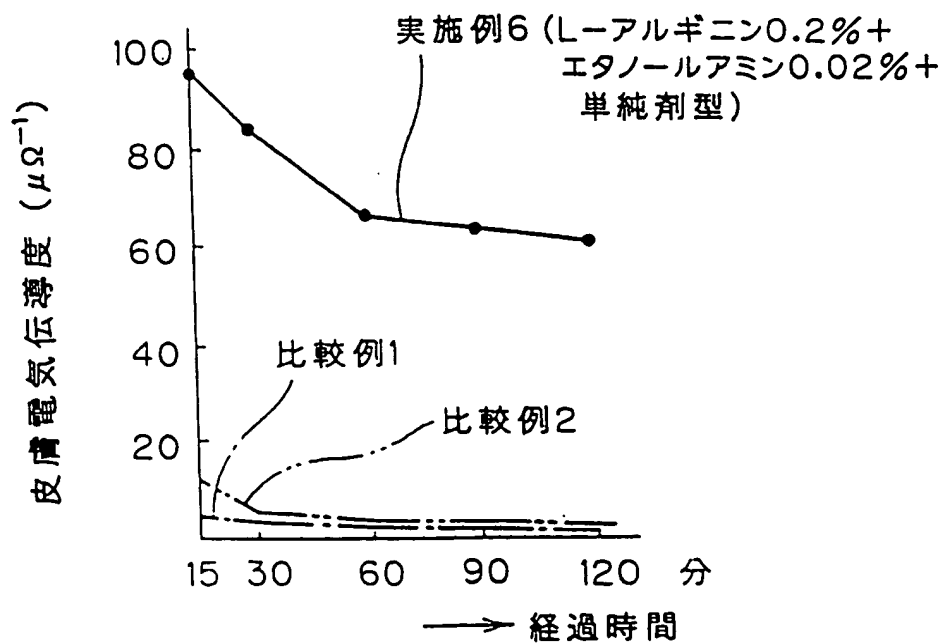
第6図

保湿持続性試験



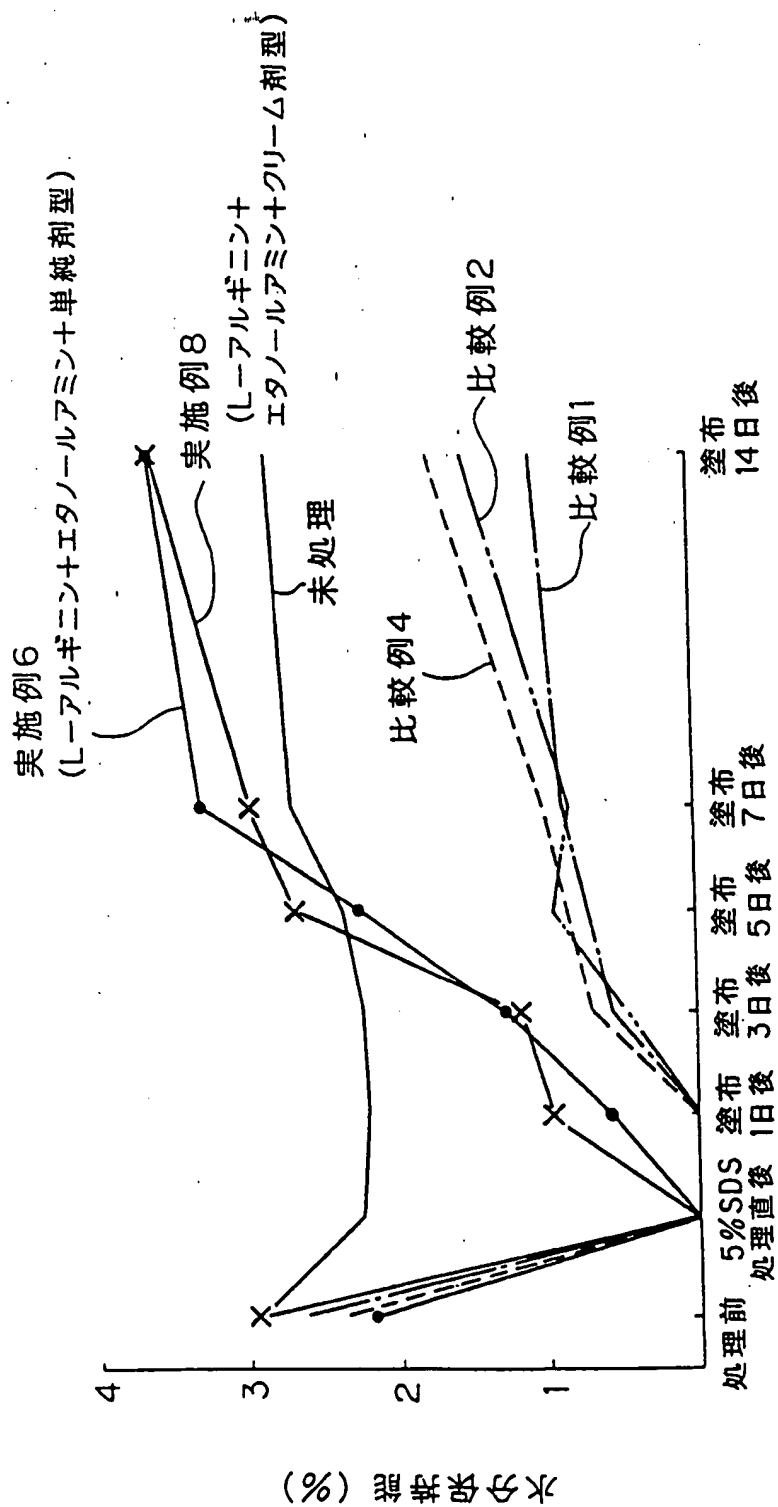
第7図

保湿持続性試験



第8図

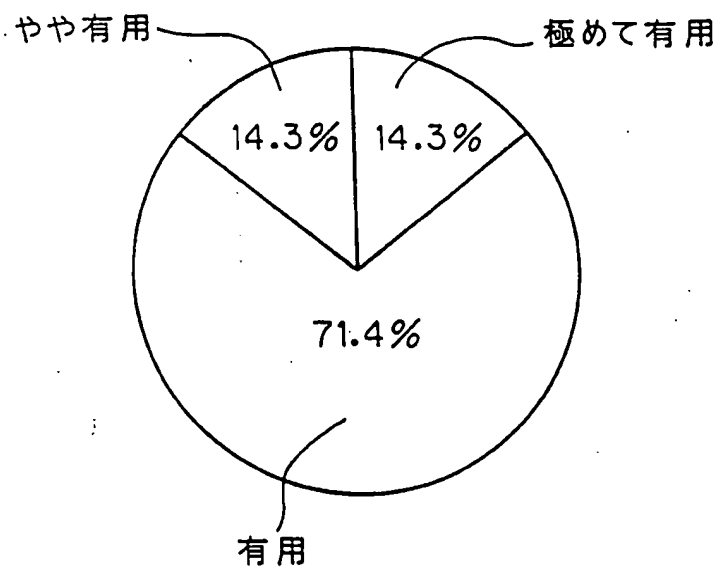
荒れ肌回復試験



$\frac{6}{34}$

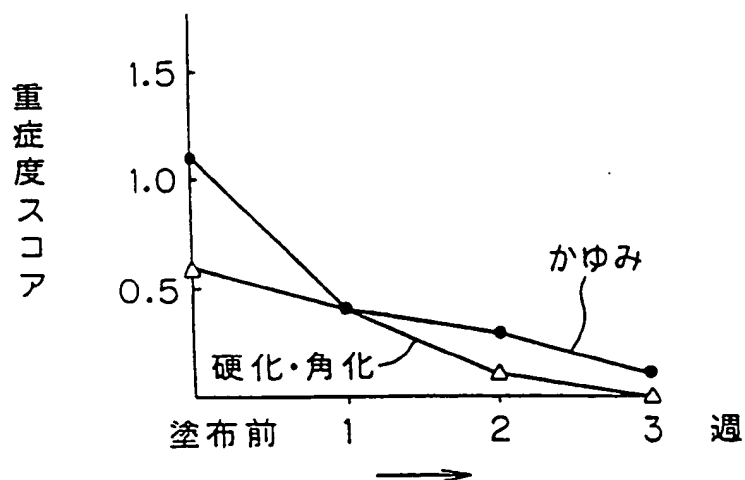
第9図

全般改善度(有用性)



第10図

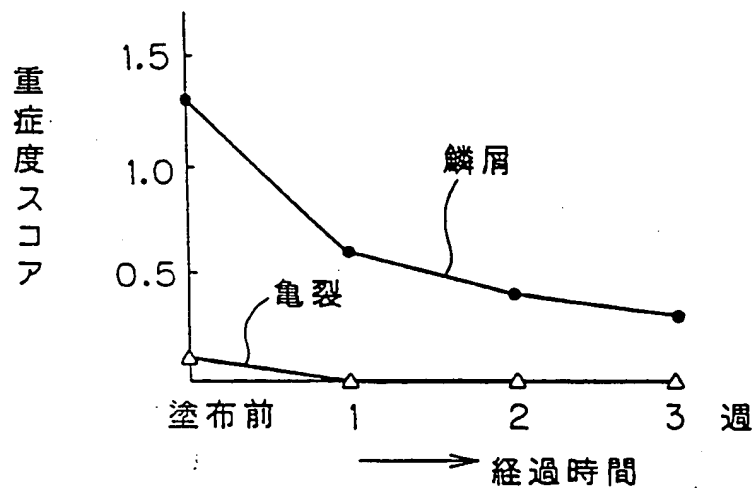
かゆみ、硬化、角化の改善度



7 / 34

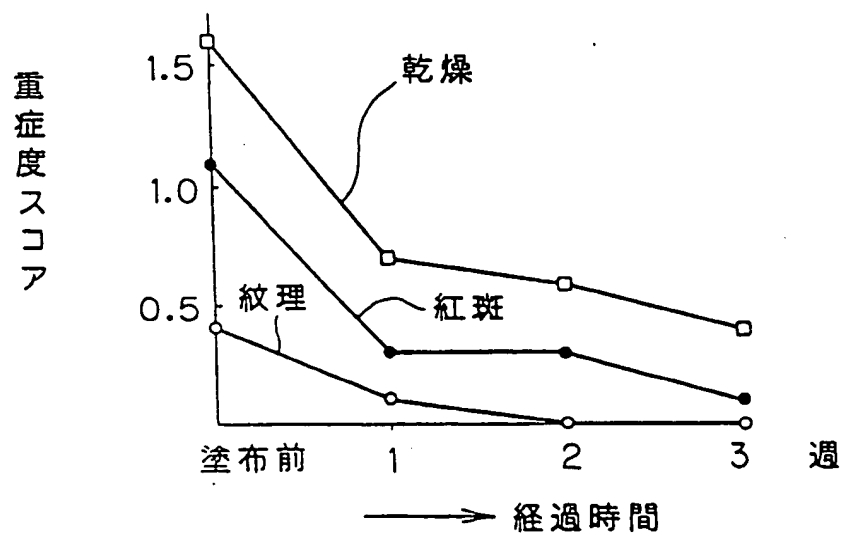
第11図

鱗屑、亀裂化の改善度



第12図

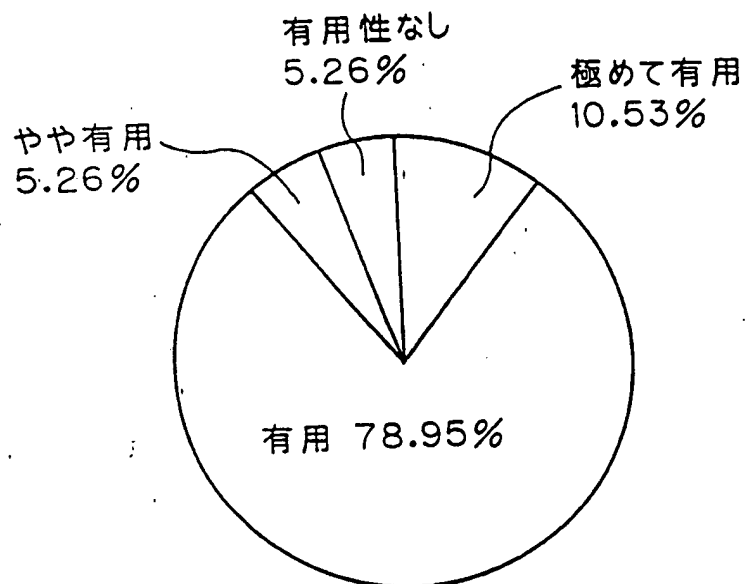
紅斑、乾燥、紋理の改善度



8 / 34

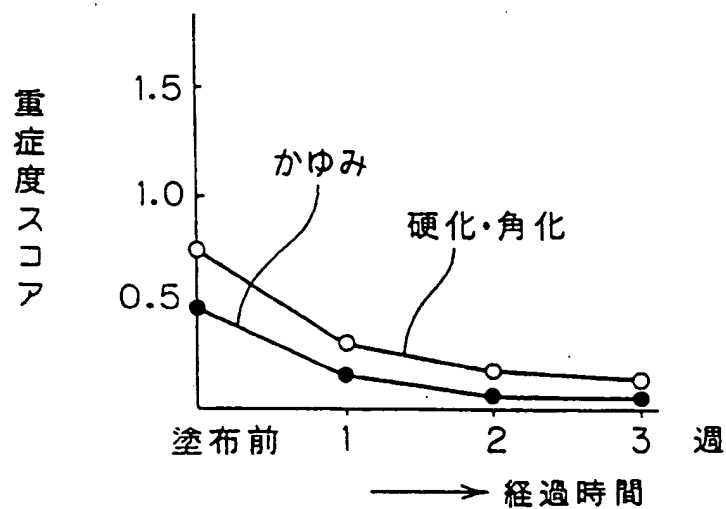
第13図

全般改善度(有用性)



第14図

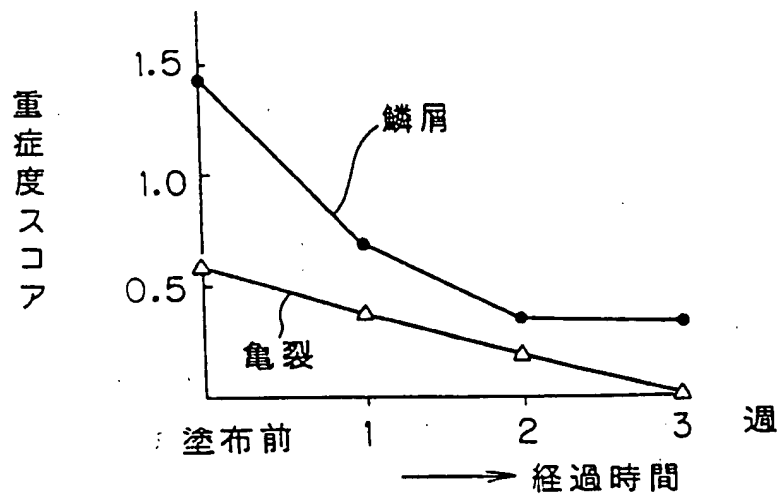
かゆみ、硬化、角化の改善度



9 / 34

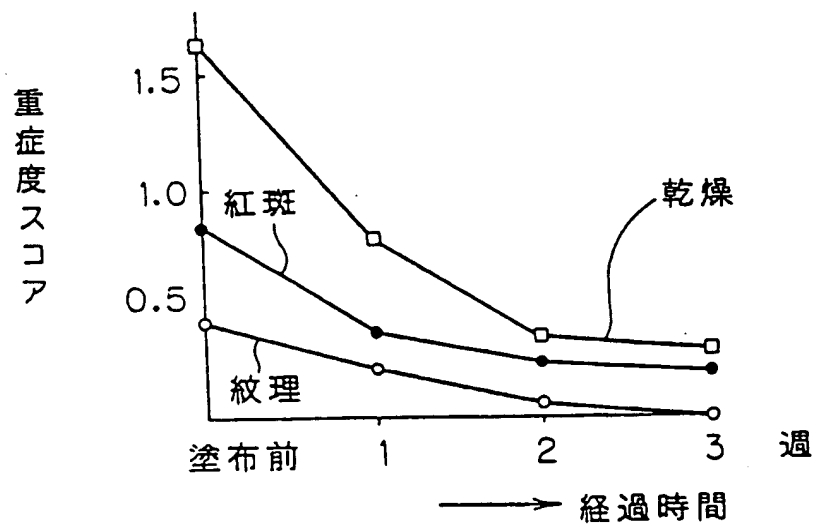
第15図

鱗屑、亀裂の改善度



第16図

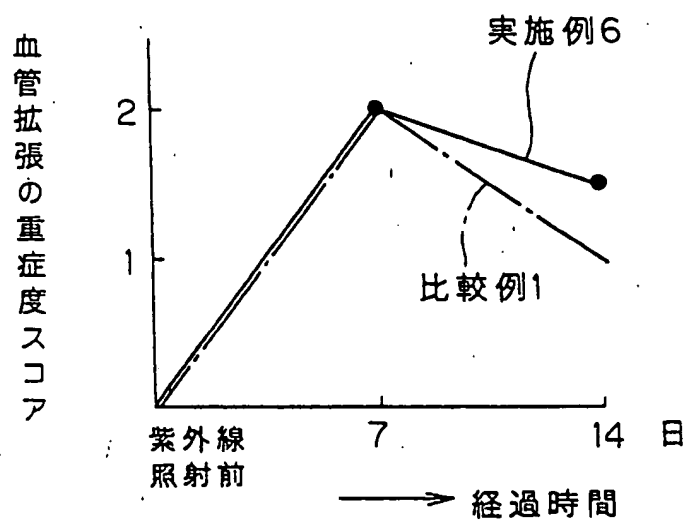
紅斑、乾燥、紋理の改善度



10
34

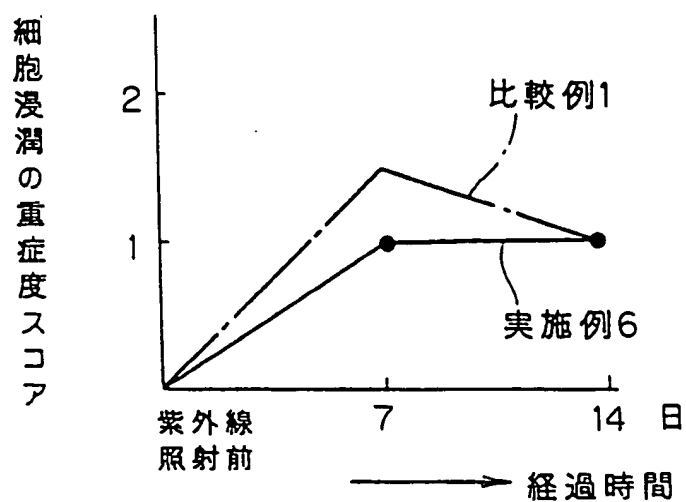
第17図

真皮組織の炎症性変化



第18図

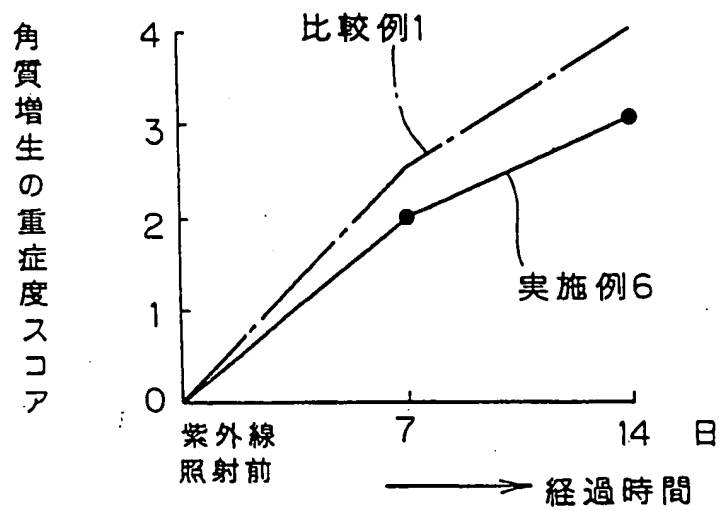
真皮組織の炎症性変化



11
34

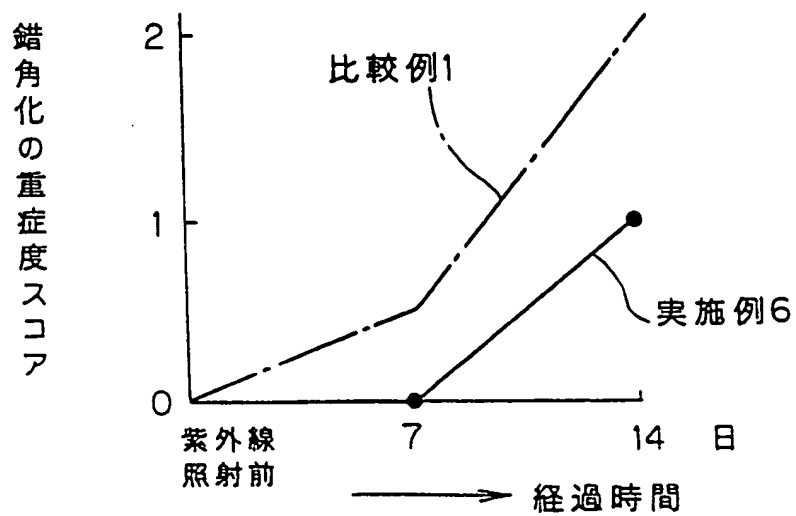
第19図

表皮組織の炎症性変化



第20図

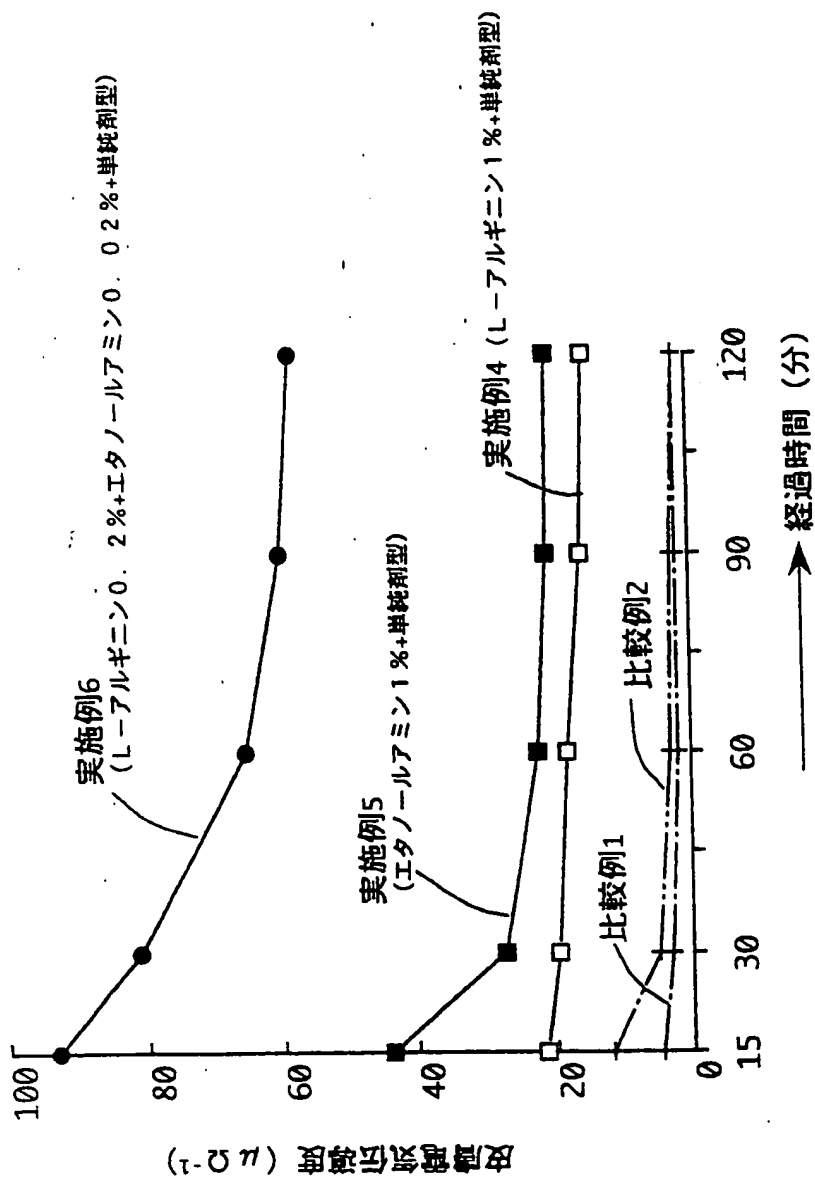
表皮組織の炎症性変化



12/34

第21図

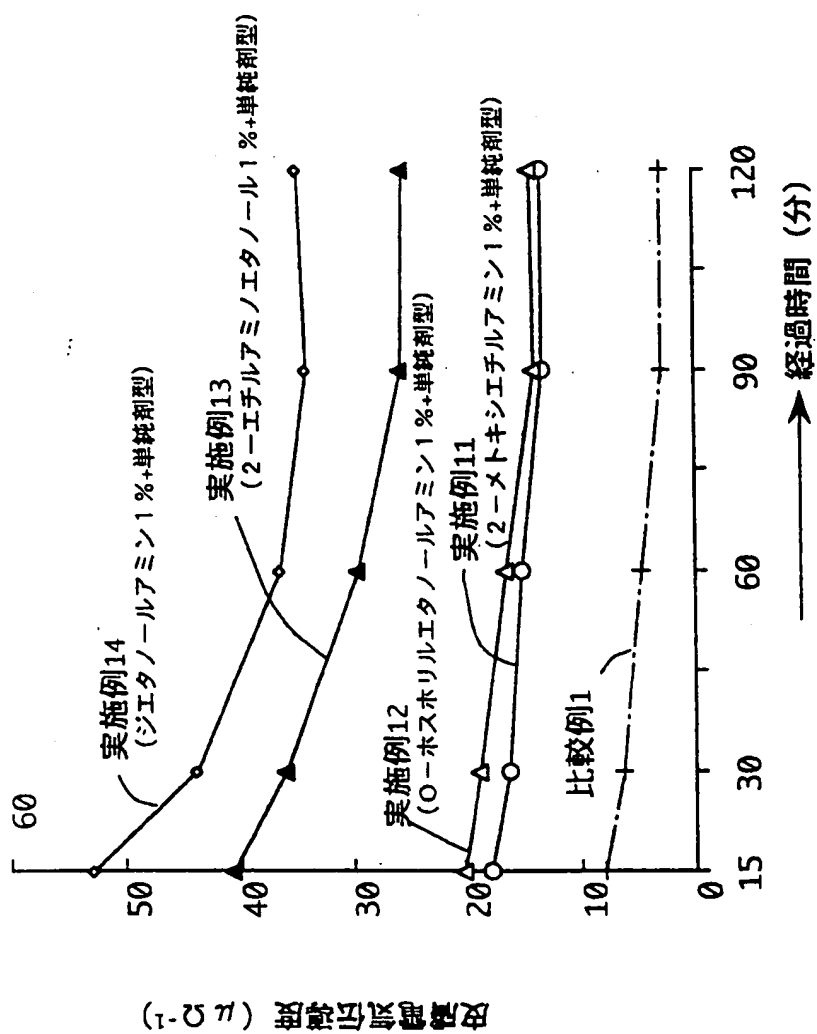
保湿持続性試験



13/34

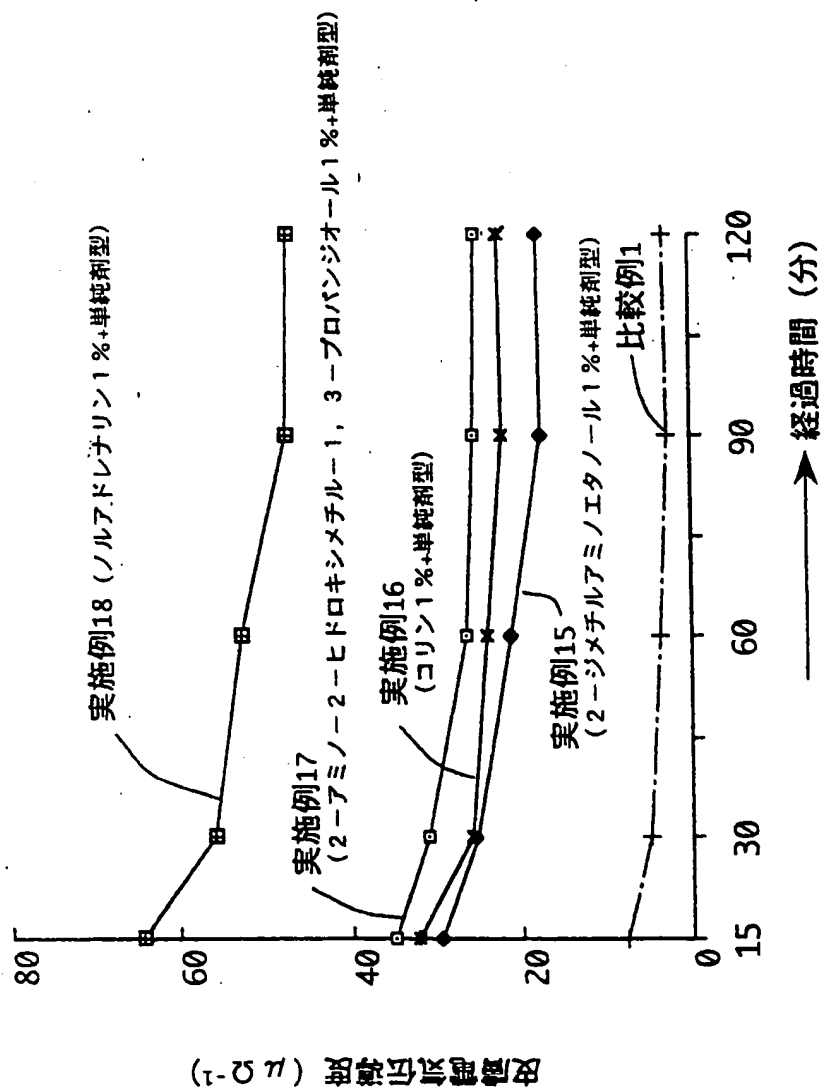
第22図

保湿持続性試験



第23図

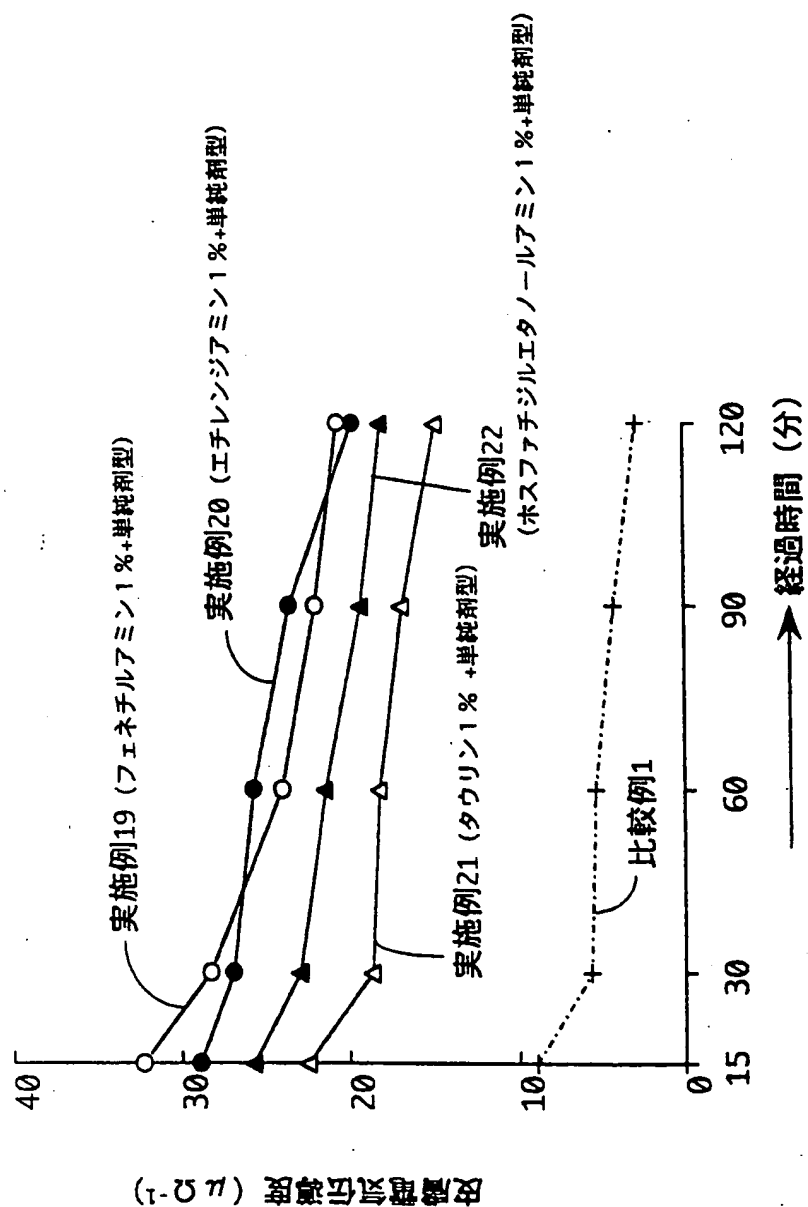
保湿持続性試験



15/34

第24図

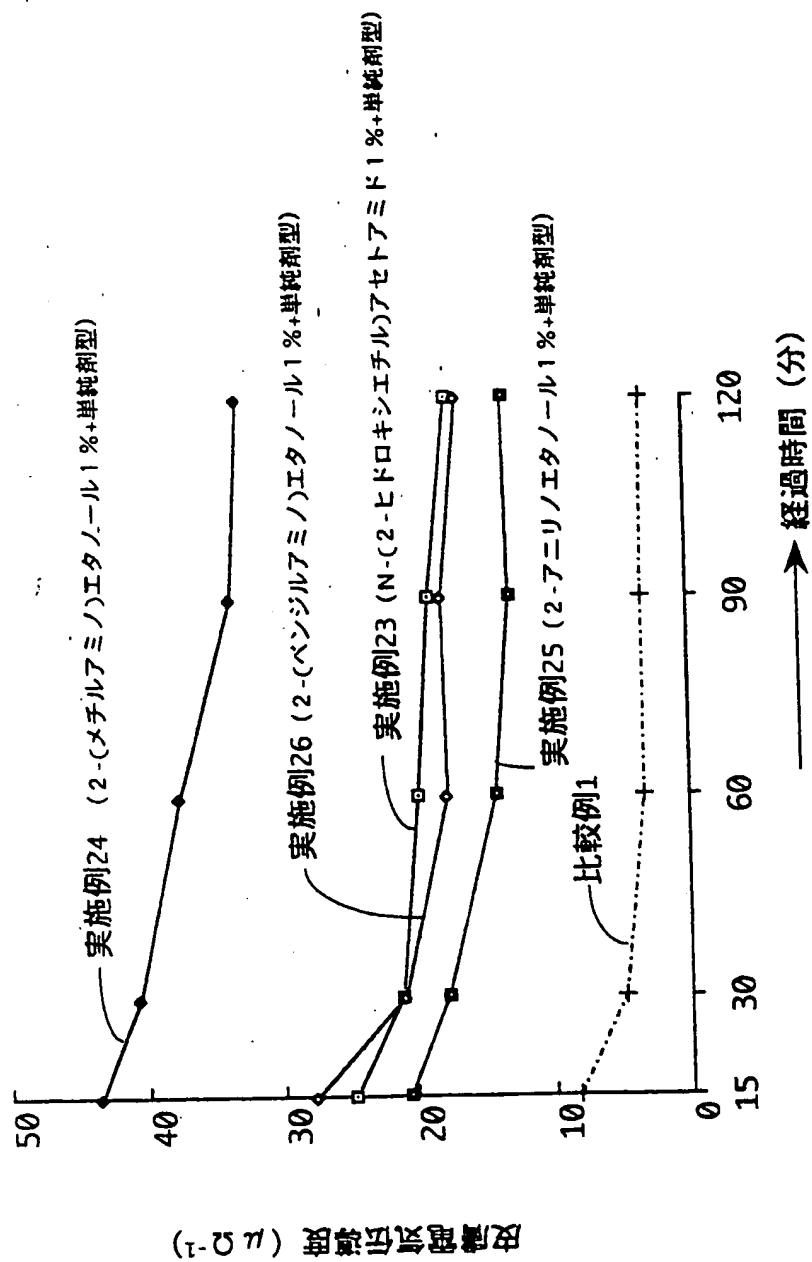
保湿持続性試験



16/34

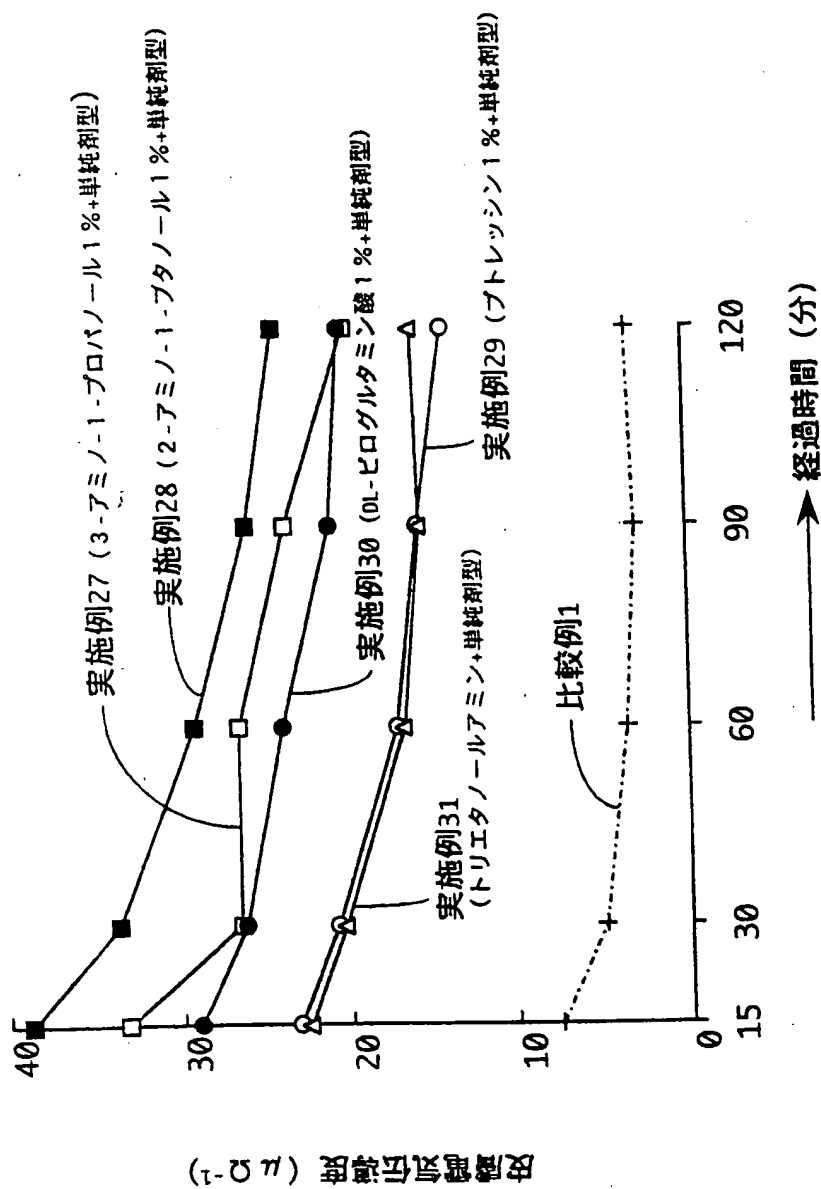
第25図

保湿持続性試験

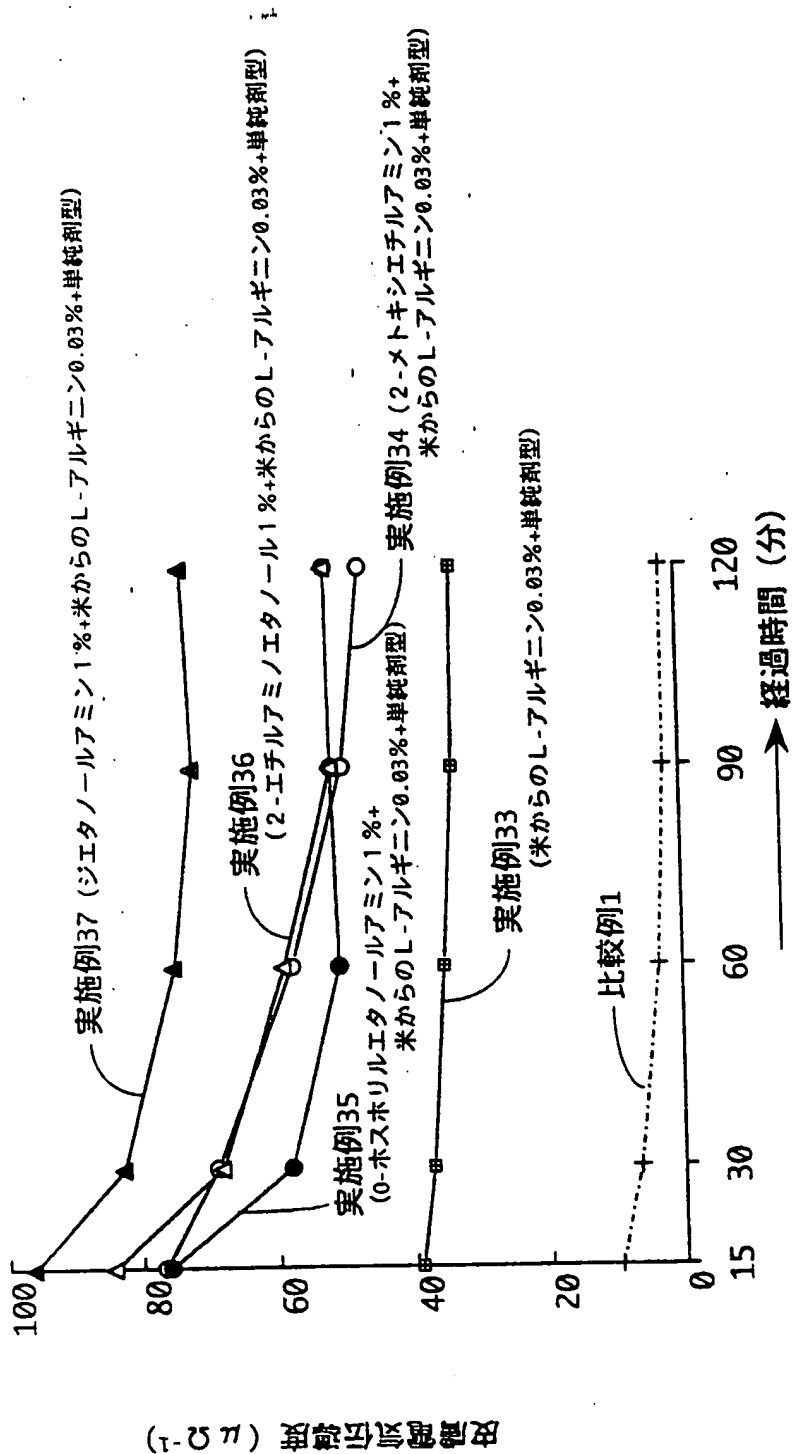


第26図

保湿持続性試験



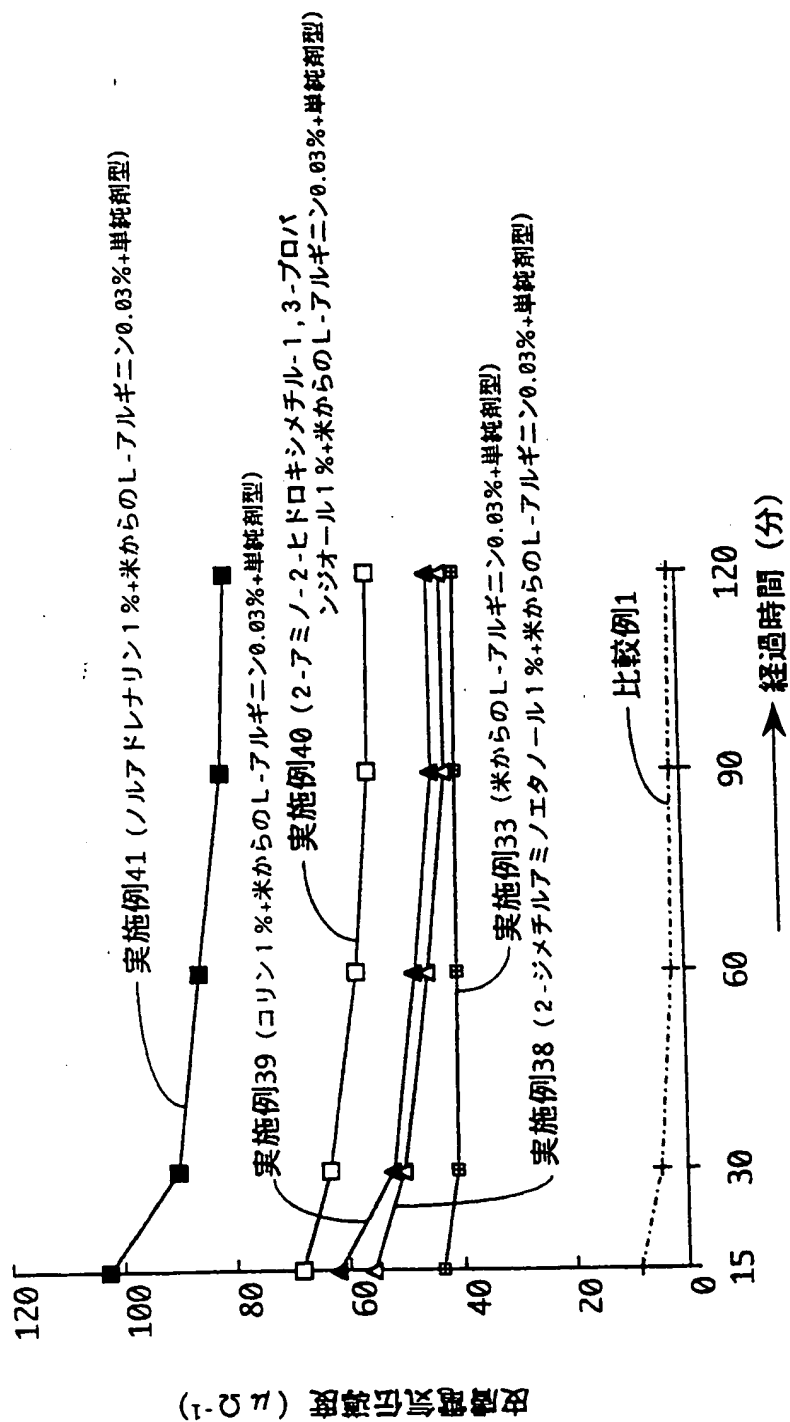
第27図
保湿持続性試験



19/34

第28図

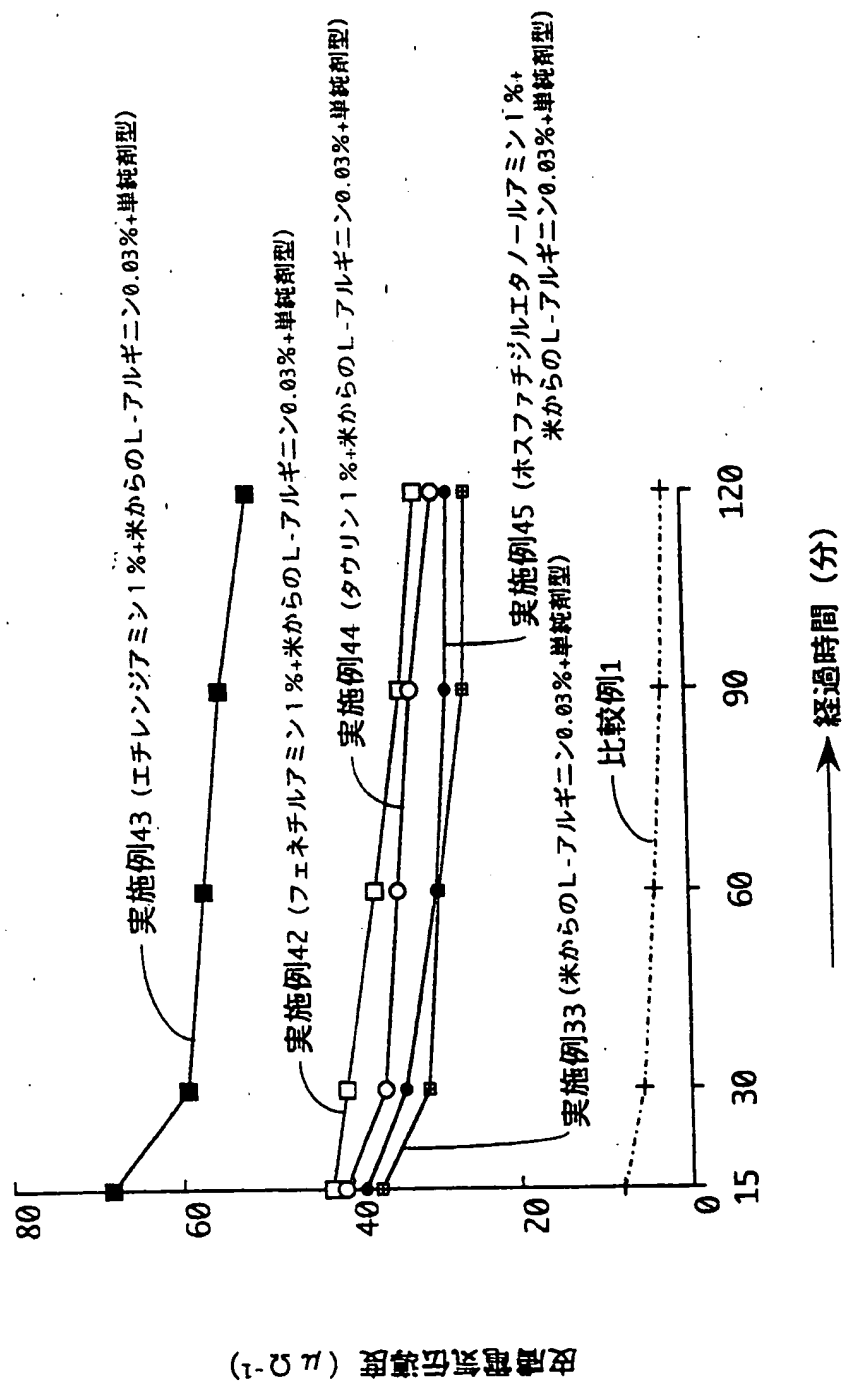
保湿持続性試験



20/34

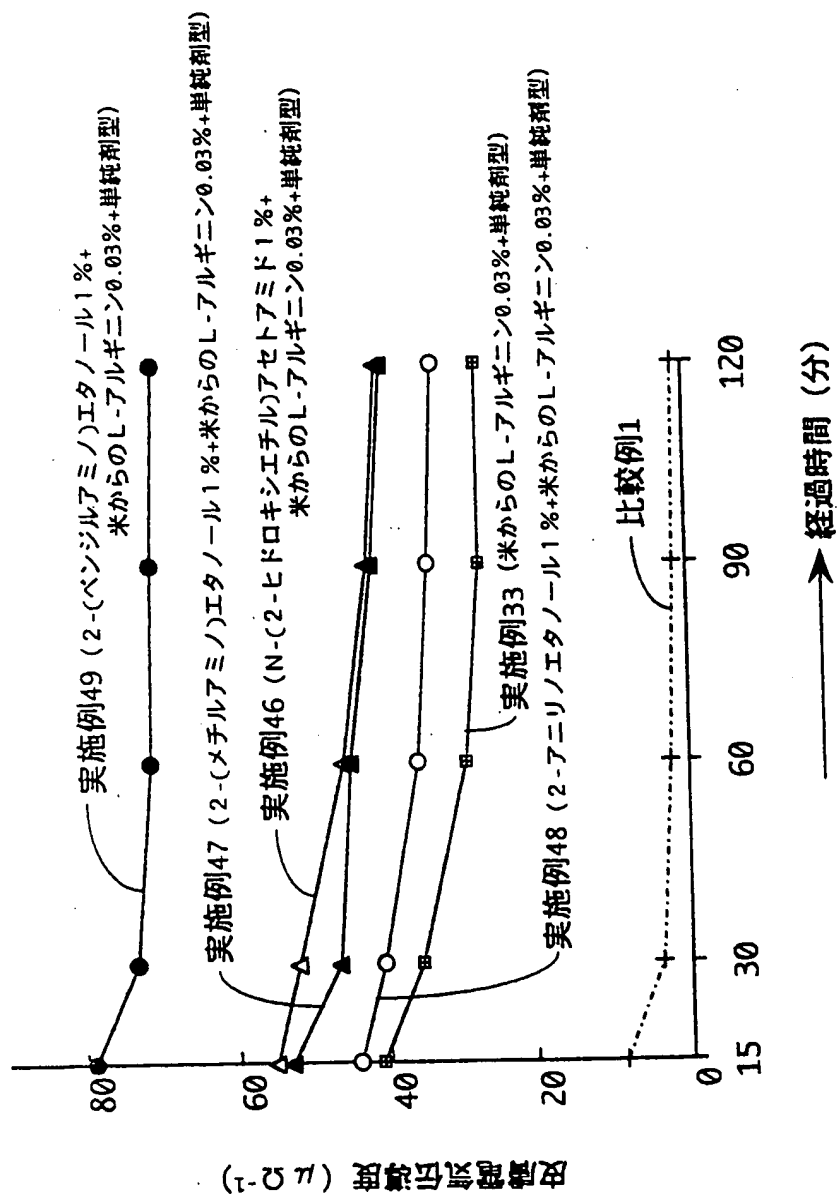
第29図

保湿持続性試験

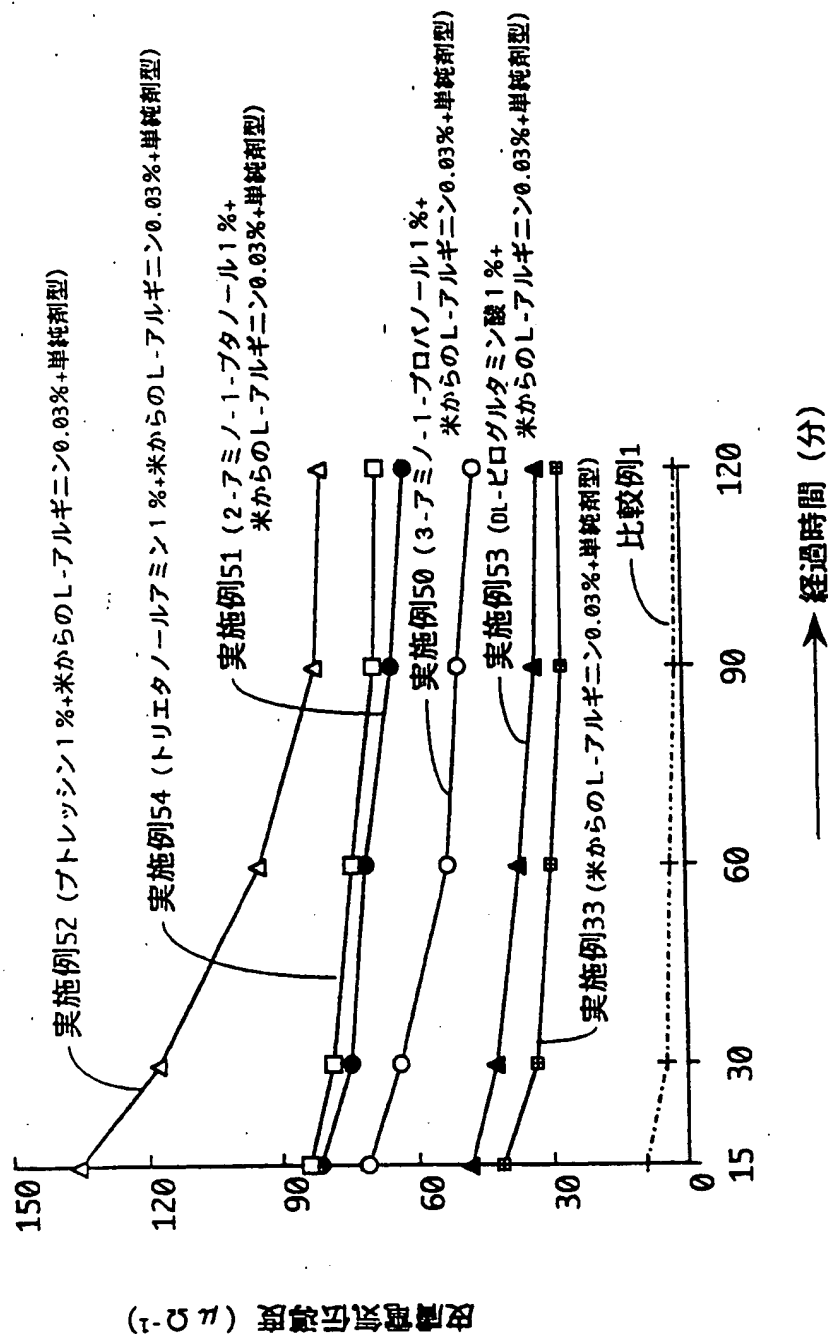


第30図

保湿持続性試験

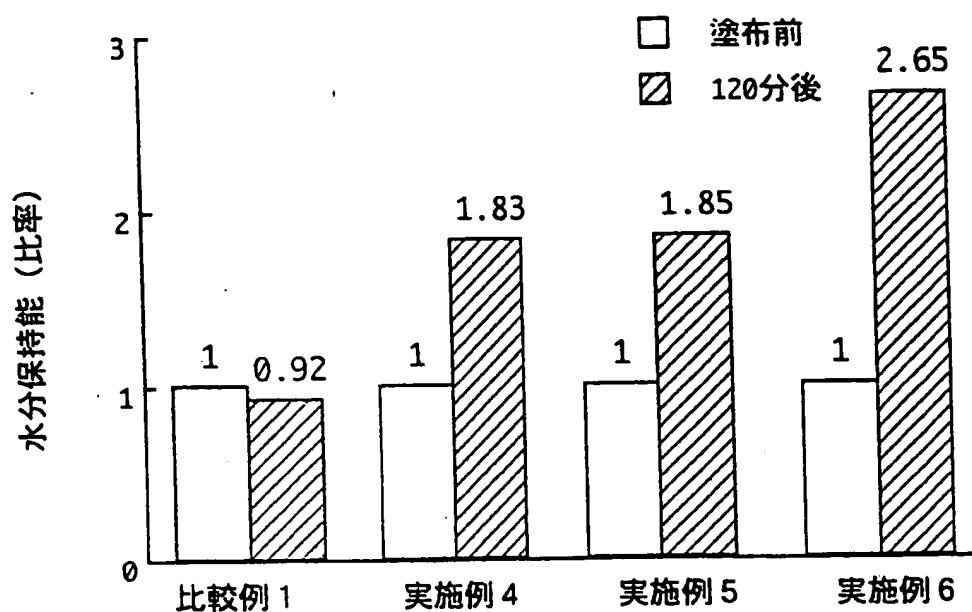


第31図 保湿持続性試験



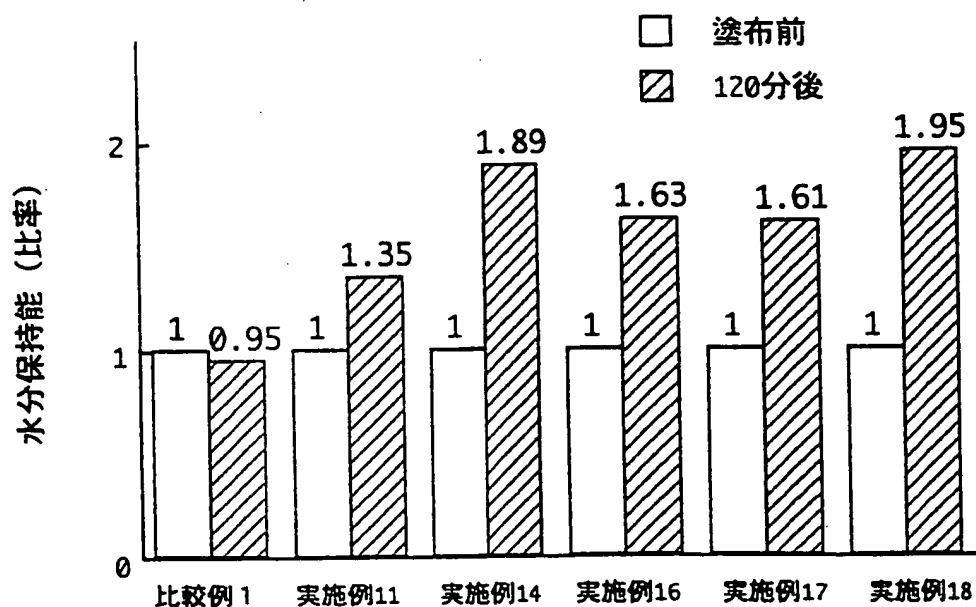
第32図

水分保持能試験



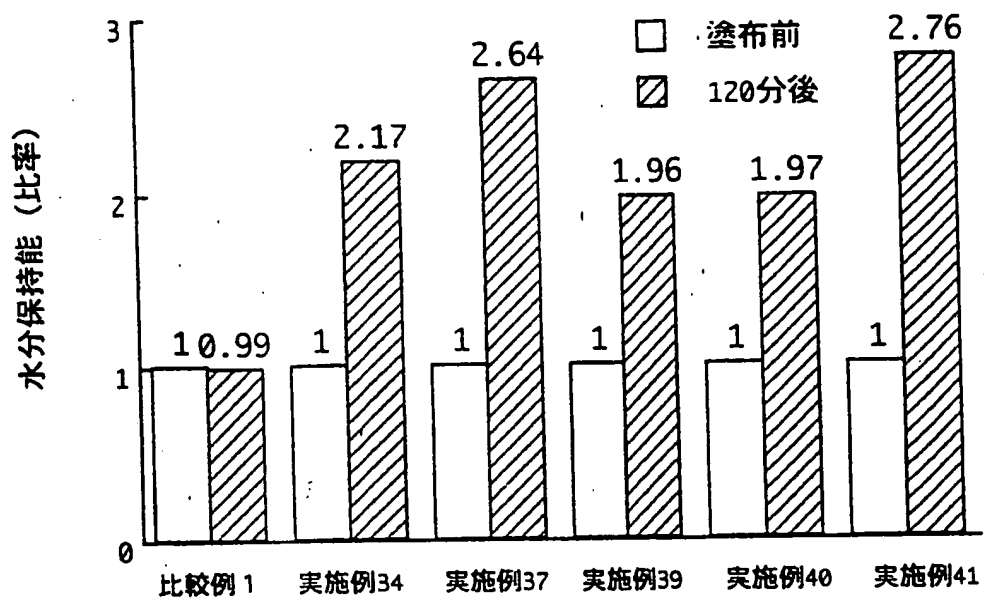
第33図

水分保持能試験

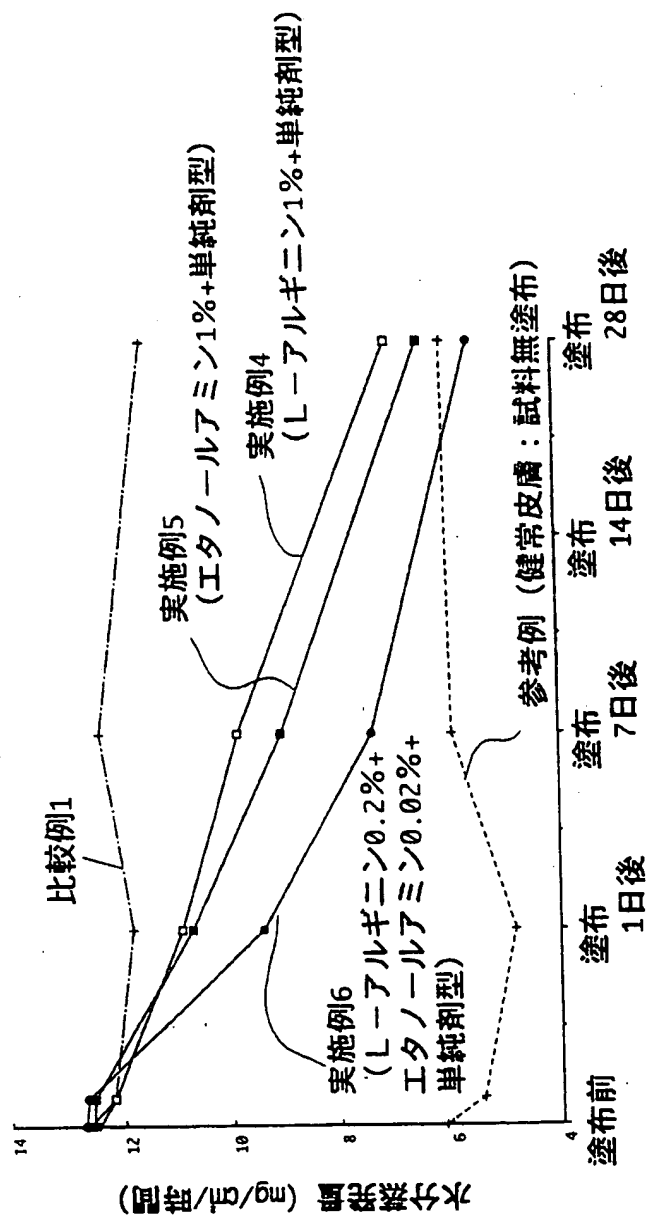


第34図

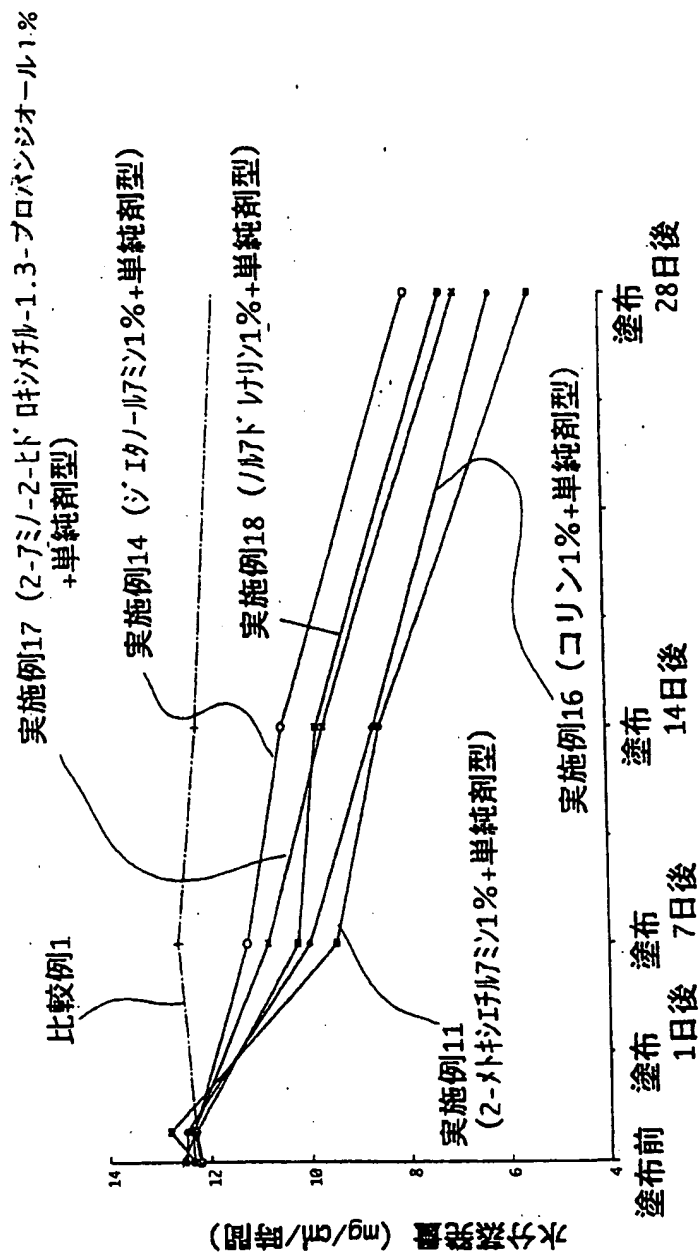
水分保持能試験



第35図
経表皮水分蒸発量

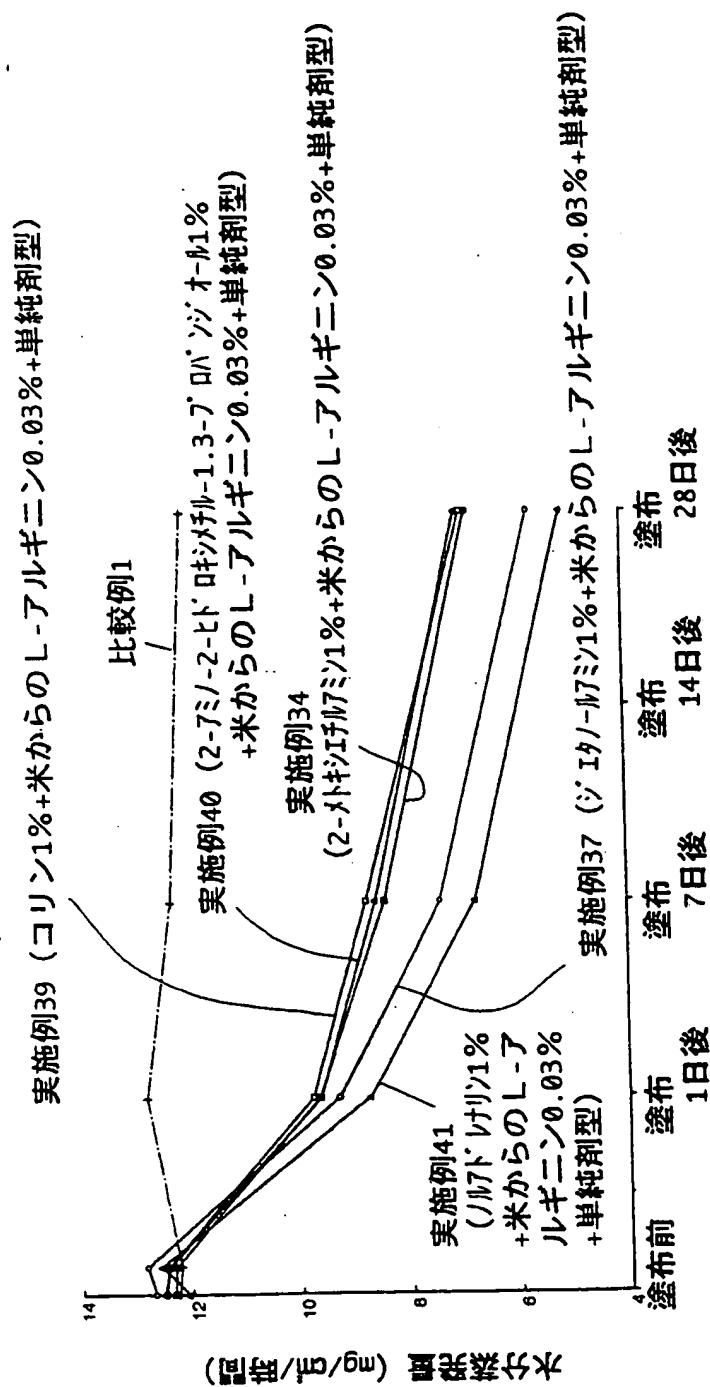


第36図
経表皮水分蒸発量

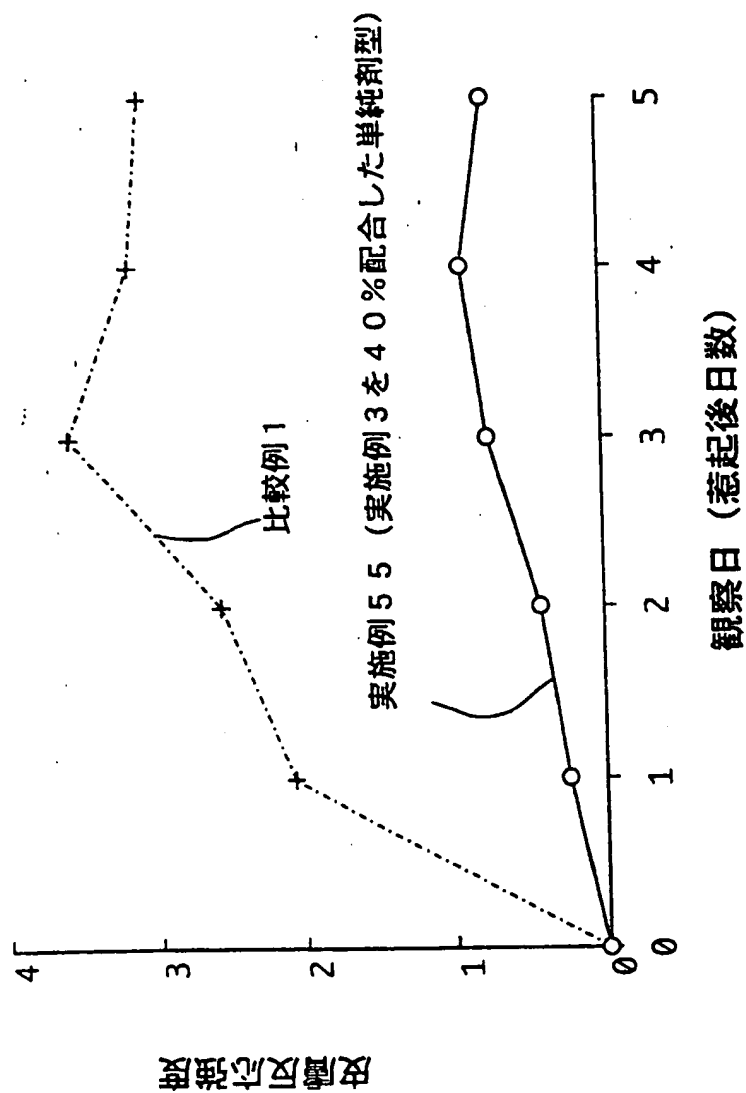


第37圖

量發蒸水分皮表經

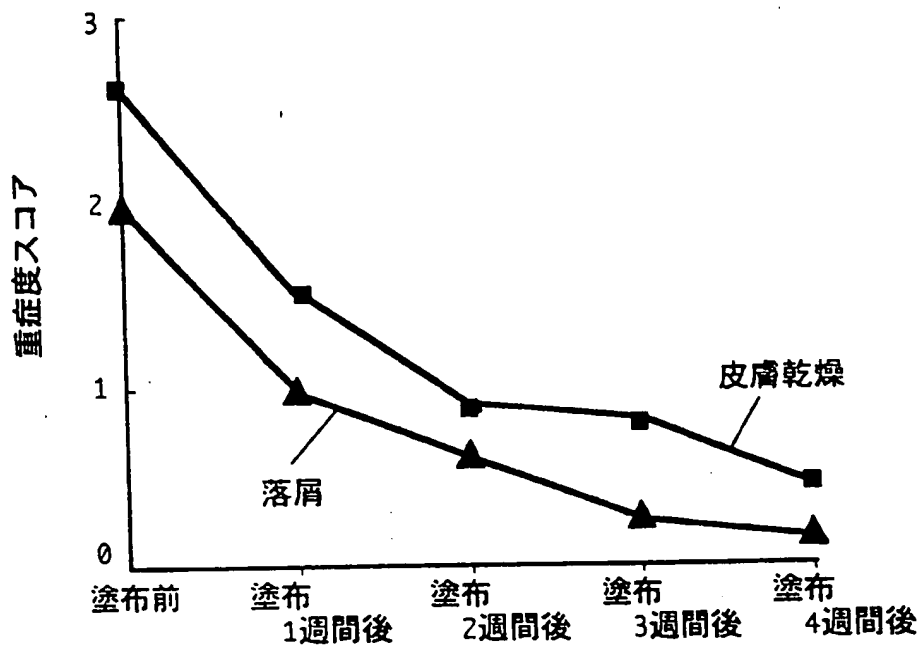


第38図
アレルギー反応抑制試験



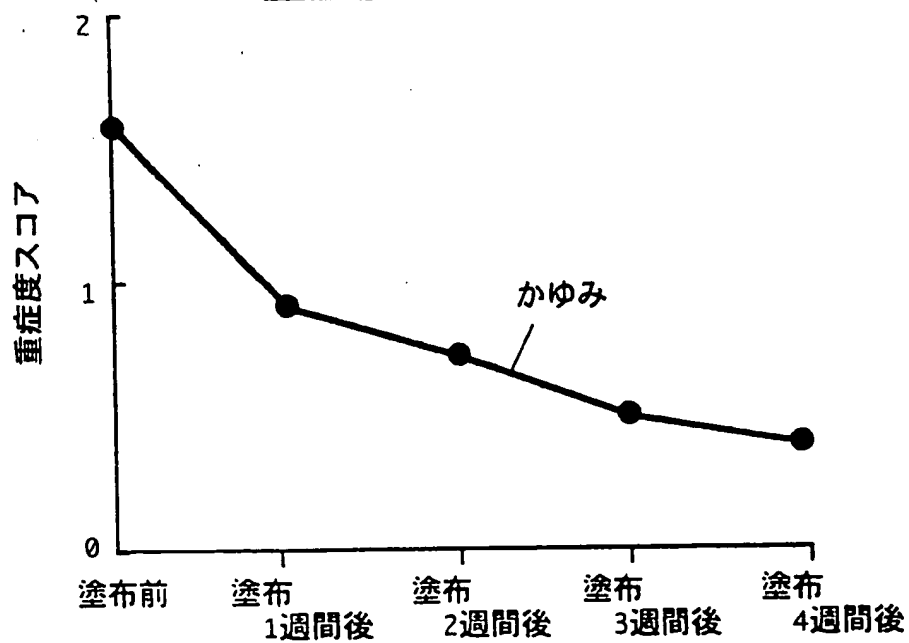
第39図

重症度スコアの変化

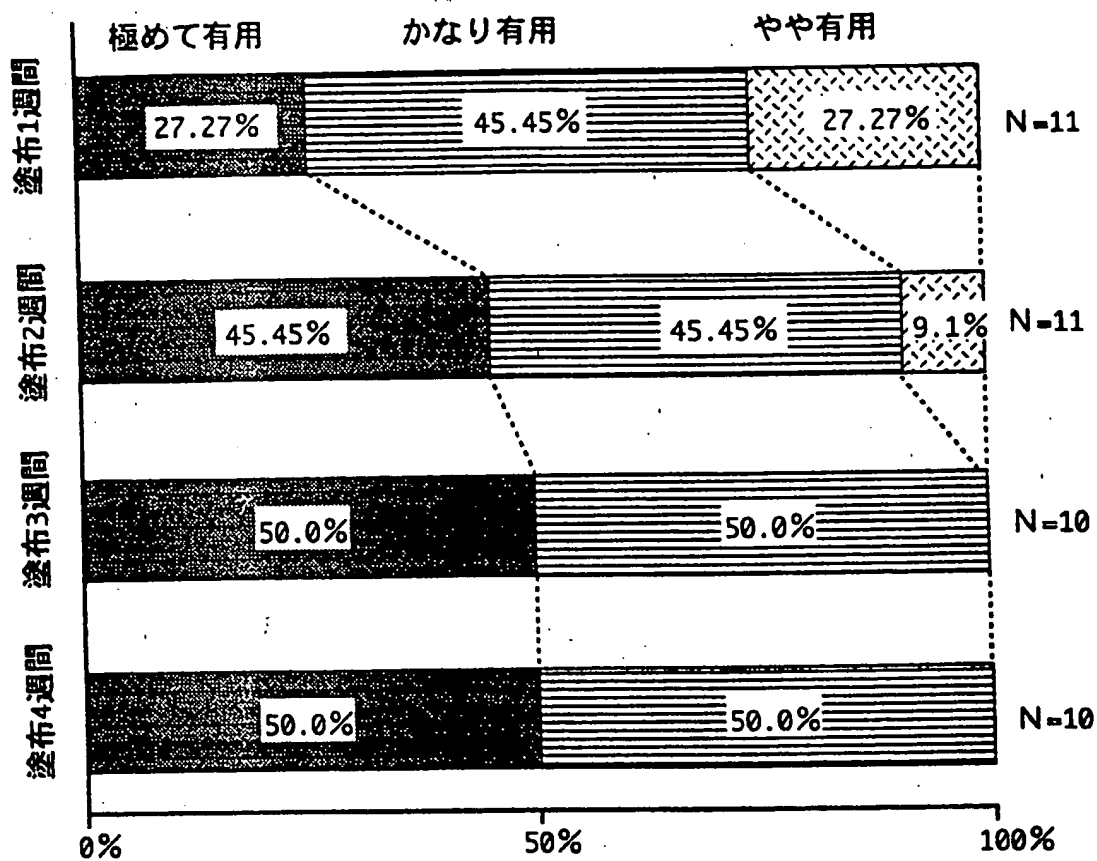


第40図

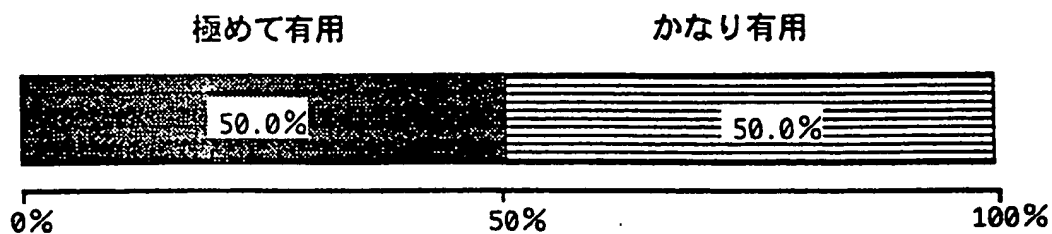
重症度スコアの変化



第41図
改善度の変化

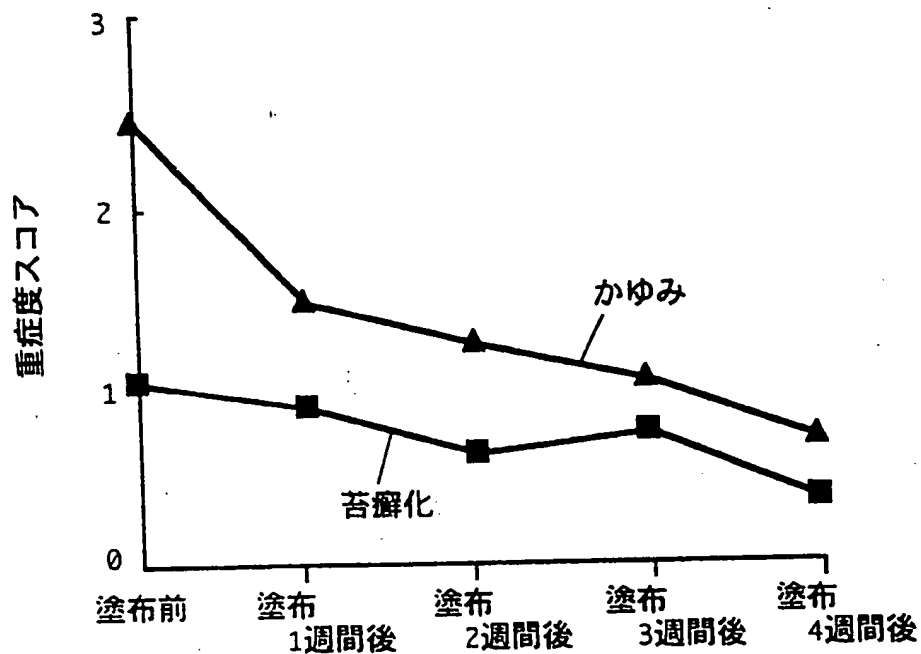


第42図
全般改善度
(N=12)



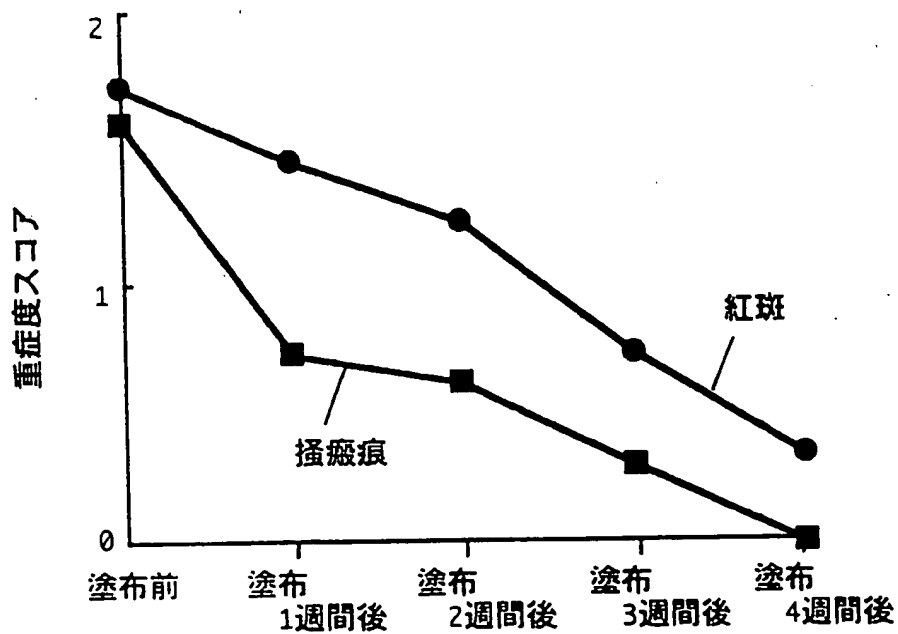
第43図

重症度スコアの変化

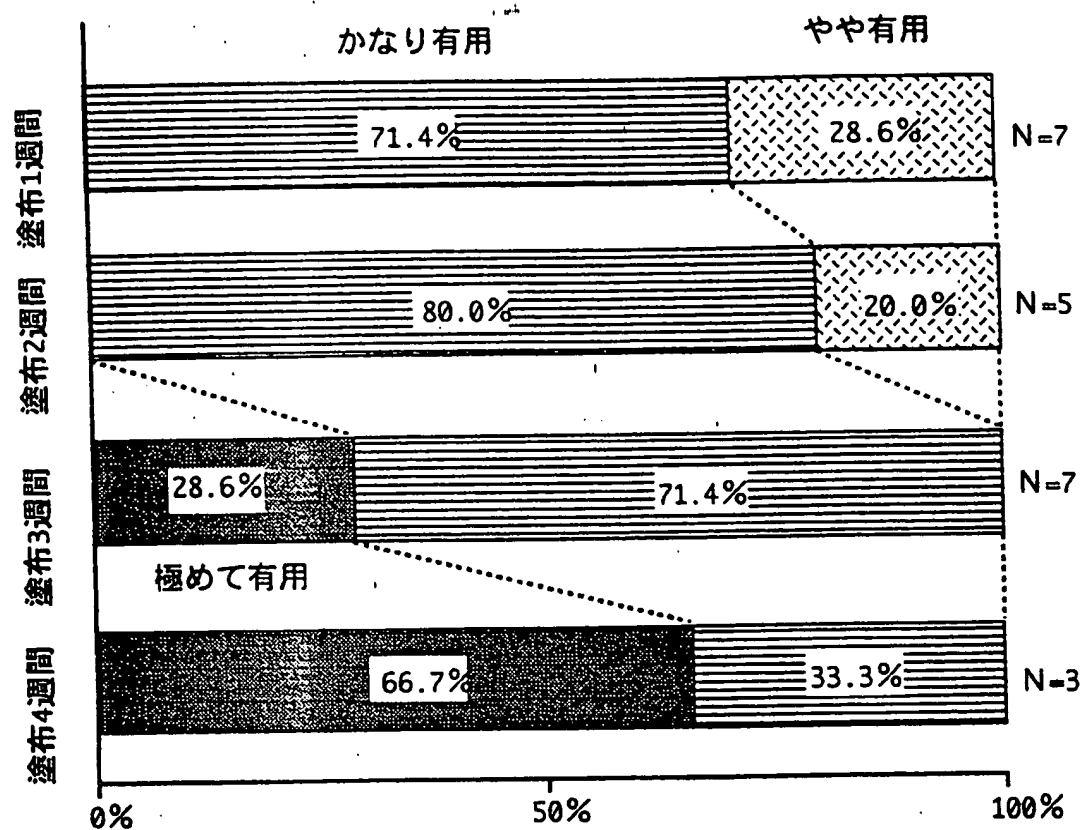


第44図

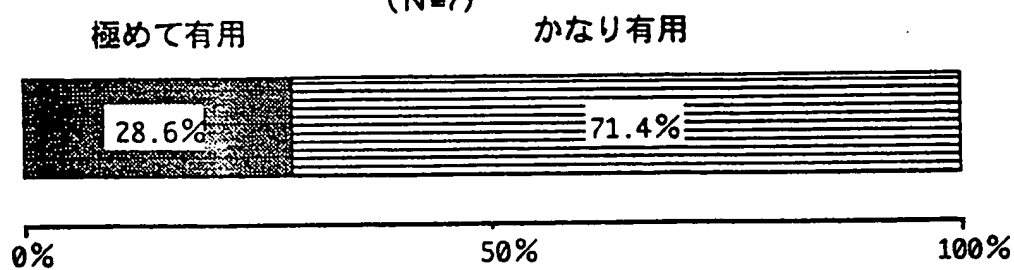
重症度スコアの変化



第45図
改善度の変化

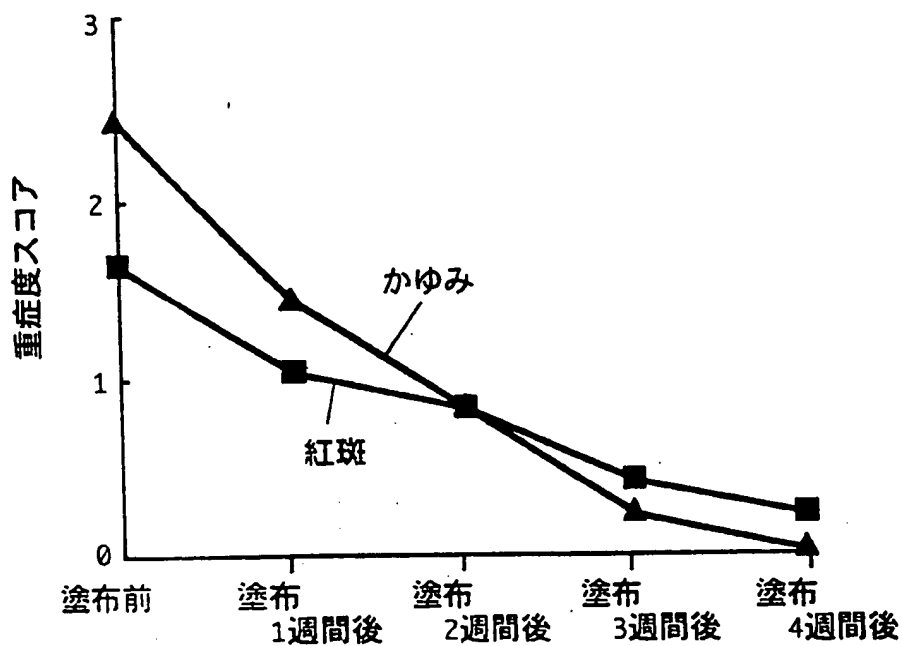


第46図
全般改善度
(N=7)



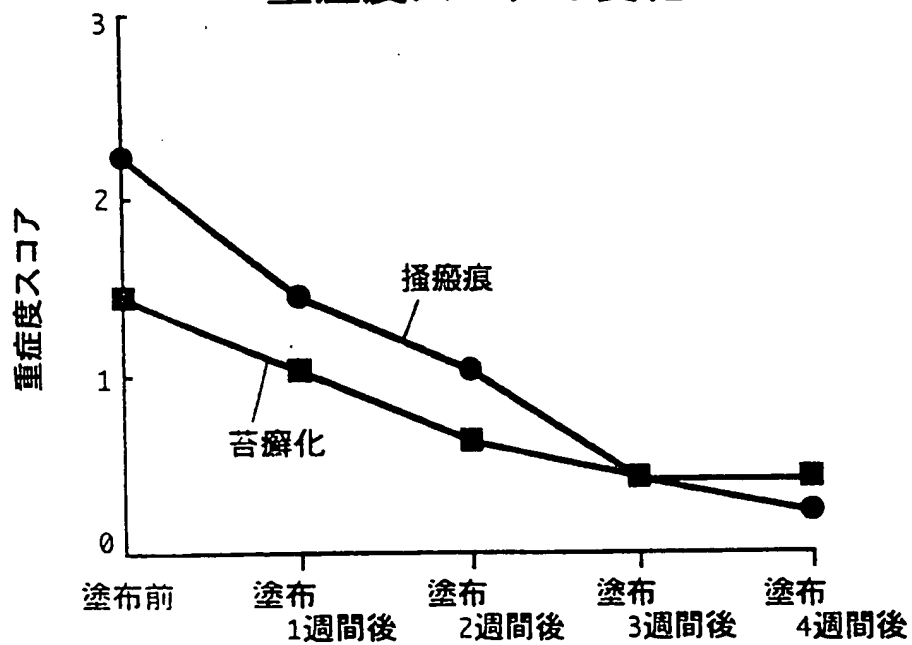
第47図

重症度スコアの変化

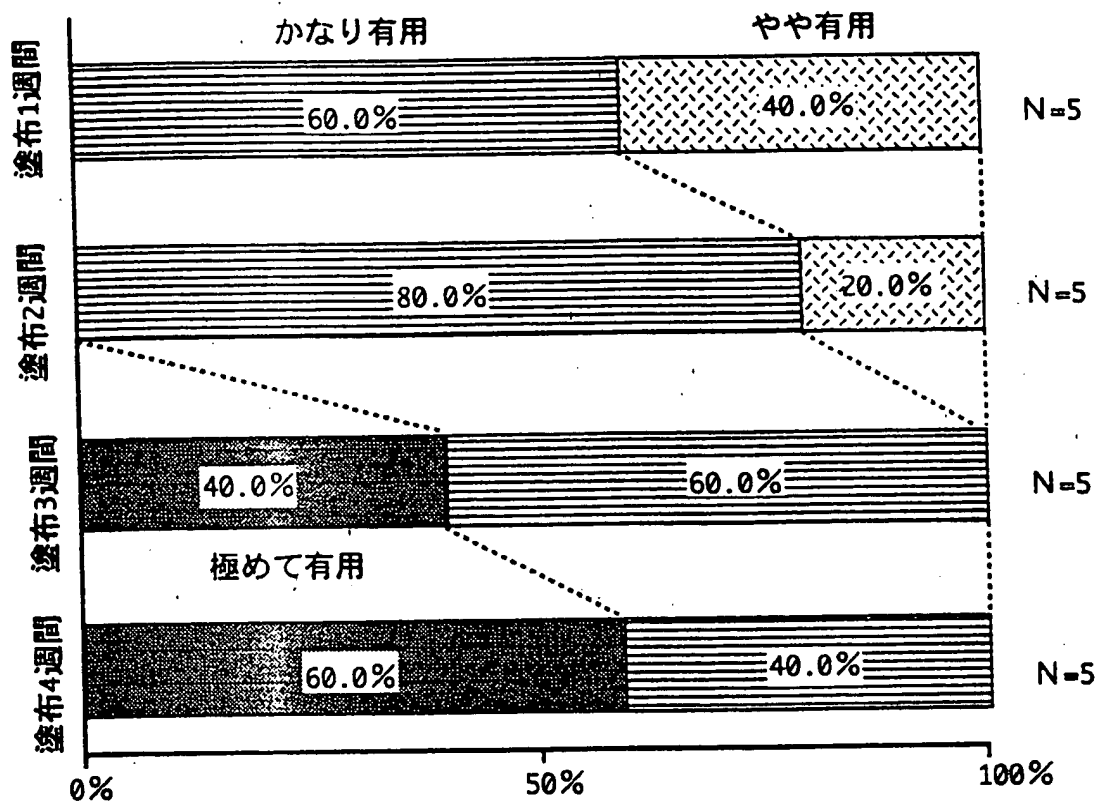


第48図

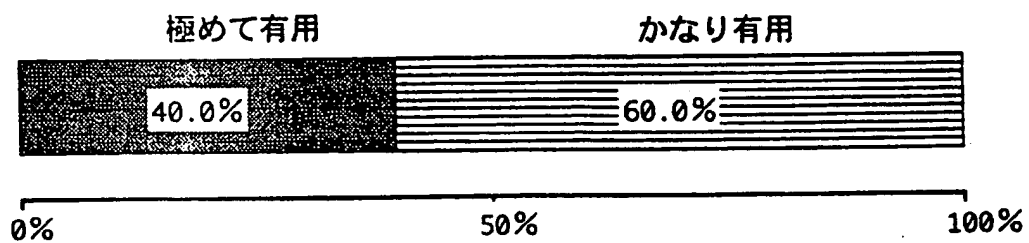
重症度スコアの変化



第49図
改善度の変化



第50図
全般改善度
(N=5)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01161

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTERInt.Cl.⁶ A61K7/48, A61K31/13, A61K31/135, A61K31/14, A61K31/145,
A61K31/16, A61K31/40, A61K31/685

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 9-505822, A (BEIERSDORF AG), 10 June, 1997 (10. 06. 97), Reference as a whole & WO, 95/15147, A1 & EP, 731686, A1 & DE, 4341000, A1	1, 2, 5-22
X	JP, 9-241156, A (Noevir Co., Ltd.), 16 September, 1997 (16. 09. 97), Reference as a whole (Family: none)	1, 2, 5-12, 14-22
X	JP, 10-1410, A (Kanebo, Ltd.), 6 January, 1998 (06. 01. 98), Reference as a whole (Family: none)	1, 3-12, 14-22
X	JP, 7-233046, A (Kose Corp.), 5 September, 1995 (05. 09. 95), Reference as a whole (Family: none)	1, 4-12, 14-22
X	JP, 9-95414, A (Shiseido Co., Ltd.), 8 April, 1997 (08. 04. 97), Reference as a whole (Family: none)	1, 4-12, 14-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
7 June, 1999 (07. 06. 99)Date of mailing of the international search report
15 June, 1999 (15. 06. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01161

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 9-95415, A (Shiseido Co., Ltd.), 8 April, 1997 (08. 04. 97), Reference as a whole (Family: none)	1, 4-12, 14-22
X	WO, 93/18760, A1 (UNIVERSITY OF MANITOBA), 30 September, 1993 (30. 09. 93), Reference as a whole & AU, 9215448, A1 & EP, 632723, A1 & US, 5885982, A	1, 4-12, 14-22
X	JP, 9-255550, A (K.K. Club Kosumechitsukusu), 30 September, 1997 (30. 09. 97), Reference as a whole (Family: none)	1, 4-12, 14-22
X	JP, 6-189780, A (Kanebo, Ltd.), 12 July, 1994 (12. 07. 94), Reference as a whole (Family: none)	1, 3-12, 14-22

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.[°] A61K 7/48, A61K 31/13, A61K 31/135, A61K 31/14,
A61K 31/145, A61K 31/16, A61K 31/40, A61K 31/685

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.[°] A61K

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 9-505822, A (BEIERSDORF AG) 10. 6月. 1997 (10. 06. 97), 文献全体, & WO, 95/15147, A1 & EP, 731686, A1 & DE, 4341000, A1	1, 2, 5-22
X	J P, 9-241156, A (株式会社ノエビア) 16. 9月. 1997 (15. 09. 97), 文献全体, ファミリーなし	1, 2, 5-12, 14-22

☒ C類の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 06. 99

国際調査報告の発送日

15.06.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA, JP)

郵便番号100-915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 典之



4C

9360

電話番号 03-3581-1101 内線 6485

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 10-1410, A (鐘紡株式会社) 6. 1月. 1998 (06. 01. 98), 文献全体, ファミリーなし	1, 3-12, 14-22
X	J P, 7-233046, A (株式会社コーセー) 5. 9月. 1995 (05. 09. 95), 文献全体, ファミリーなし	1, 4-12, 14-22
X	J P, 9-95414, A (株式会社資生堂) 8. 4月. 1997 (08. 04. 97), 文献全体, ファミリーなし	1, 4-12, 14-22
X	J P, 9-95415, A (株式会社資生堂) 8. 4月. 1997 (08. 04. 97), 文献全体, ファミリーなし	1, 4-12, 14-22
X	WO, 93/18760, A1 (UNIVERSITY OF MANITOBA) 30. 9月. 1993 (30. 09. 93), 文献全体, & AU, 9215448, A1 & EP, 632723, A1 & US, 5885982, A	1, 4-12, 14-22
X	J P, 9-255550, A (株式会社クラブコスメチックス) 30. 9月. 1997 (30. 09. 97), 文献全体, ファミリーなし	1, 4-12, 14-22
X	J P, 6-189780, A (鐘紡株式会社) 12. 7月. 1994 (12. 07. 94), 文献全体, ファミリーなし	1, 3-12, 14-22